

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38



Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы

П.А. Никифорович^{1,2}, А.П. Поляков², И.В. Слепцов³, Н.С. Бойко³, Ю.А. Гронская³, Н.И. Тимофеева³, Р.А. Черников³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154

Контакты: Петр Алексеевич Никифорович nikiforovichdoc@gmail.com

Введение. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – очень редкое злокачественное новообразование щитовидной железы, на долю которого приходится 1–2 % всех видов рака щитовидной железы. Частота ответа на стандартную системную терапию данной патологии составляет менее 15 %, а долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными. Также нет данных, убедительно свидетельствующих о том, что цитотоксическая химиотерапия улучшает показатели выживаемости или качество жизни у пациентов с АРЩЖ.

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с АРЩЖ за счет определения эффективности таргетной терапии в случаях наличия мутации *BRAF^{V600E}*.

Материалы и методы. В мультицентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 29 пациентов с АРЩЖ IVB–С, T4a–bN1a–bM0–1. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 15 пациентов с резектабельным / нерезектабельным, метастатическим / неметастатическим АРЩЖ IVB–С стадии (без мутации *BRAF^{V600E}*), получившие стандартные варианты лечения (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию). Во 2-ю группу были включены 14 пациентов с нерезектабельным или метастатическим АРЩЖ IVB–С стадии, которым проводили комбинированную терапию (хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию) с включением ингибиторов BRAF дабрафениба и траметиниба в неoadъювантном или адъювантном режиме.

Результаты. В ходе исследования показана эффективность таргетной терапии ингибиторами BRAF при лечении местно-распространенного, неоперабельного, метастатического АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*. Доля общего ответа (полный ответ + частичный ответ) на лечение в 1-й группе составила 0 %, во 2-й группе – 64 %. Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*.

Заключение. Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией *BRAF^{V600E}*, демонстрирует высокие общую частоту ответа, пролонгированную продолжительность ответа и улучшение показателей выживаемости при управляемой токсичности.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, таргетная терапия ингибиторами BRAF, комбинированная терапия

Для цитирования: Никифорович П.А., Поляков А.П., Слепцов И.В. и др. Таргетная терапия анапластического рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(4):33–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38

Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer

P.A. Nikiforovich^{1,2}, A.P. Polyakov², I.V. Sleptsov³, N.S. Boyko³, Yu.A. Gronskaya³, N.I. Timofeeva³, R.A. Chernikov³

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117292, Russia;

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia;

³N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of the St. Petersburg State University; 154 Fontanka Emb., Saint Petersburg 190103, Russia

Contacts: Petr Alekseevich Nikiforovich nikiforovichdoc@gmail.com

Introduction. Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a very rare malignant tumor of the thyroid comprising 1–2 % of all thyroid cancers. In this pathology, response rate for standard systemic therapy is less than 15 %, and long-term results remain unsatisfactory. Additionally, there are no data conclusively showing that cytotoxic chemotherapy improves survival or quality of life in patients with ATC.

Aim. To improve the results of treatment of patients with ATC through evaluation of the effectiveness of targeted therapy in cases of *BRAF^{V600E}* mutation.

Materials and methods. The multicenter prospective study included 29 patients with ATC IVB–C, T4a–bN1a–bM0–1. The patients were divided into 2 groups. The Group 1 (control) included 15 patients with resectable / nonresectable, metastatic / nonmetastatic ATC (without *BRAF^{V600E}* mutation), stages IVB–C who received standard types of treatment (surgical intervention, radiation, and chemotherapy). The Group 2 consisted of 14 patients with nonresectable or metastatic ATC, stages IVB–C, who received combination therapy (surgical intervention, radiation, and chemotherapy) with inclusion of inhibitors of BRAF dabrafenib and trametinib in neoadjuvant and adjuvant regimens.

Results. The study showed the effectiveness of targeted therapy with inhibitors of BRAF mutations in treatment of locally advanced non-operable metastatic ATC with *BRAF^{V600E}* mutation. Overall response (complete response + partial response) in the Group 1 was 0 %, in the Group 2 it was 64 %. Therefore, treatment scheme dabrafenib + trametinib is a promising approach to combination targeted therapy in patients with ATC and *BRAF^{V600E}* mutation.

Conclusion. Dabrafenib + trametinib is a promising combination targeted therapy option for patients with ATC with a *BRAF^{V600E}* mutation demonstrates a high overall response rate, a prolonged duration of response, and an increase in survival rates with controlled toxicity.

Keywords: anaplastic thyroid cancer, targeted therapy with inhibitors of BRAF, combination therapy

For citation: Nikiforovich P.A., Polyakov A.P., Sleptsov I.V. et al. Targeted therapy of anaplastic thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(4):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-33-38

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – очень редкое злокачественное новообразование щитовидной железы, на долю которого приходится 1–2 % всех видов рака щитовидной железы, которые, в свою очередь, составляют всего 3,6 % всех опухолей [1]. В настоящее время заболеваемость АРЩЖ в США составляет 1–2 случая на 1 млн человек в год [2]. Пик заболеваемости приходится на 6–7-е десятилетие жизни. Чаще всего АРЩЖ возникает у пациентов старше 50 лет. Соотношение женщин и мужчин с данной патологией – 1,5:2. Хотя АРЩЖ составляет менее 2 % всех опухолей щитовидной железы, 14–39 % смертей, связанных с раком щитовидной железы, приходится на АРЩЖ [3]. Средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием составляет примерно 5–6 мес. Только 10–15 % больных выживают в течение 2 лет после установления диагноза [4], как правило, это пациенты с локализованными формами АРЩЖ.

Несмотря на проведение комбинированной терапии, включающей хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системную химиотерапию, частота ответа на стандартное системное лечение составляет менее 15 %, а его долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными [5]. Также при неэффективности комбинированной терапии отсутствуют другие варианты лечения, кроме паллиативной помощи. Данные, свидетельствующие о том, что цитотоксическая химиотерапия улучшает показатели выживаемости или качество жизни пациентов с АРЩЖ, нет.

Наиболее часто при АРЩЖ встречается мутация гена *BRAF^{V600E}* (в 50–70 % случаев) [6]. В ткани АРЩЖ,

содержащей участки высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ), мутации этого гена были обнаружены в участках как АРЩЖ, так и ВДРЩЖ, что позволяет предположить, что данные мутации приводят к развитию АРЩЖ из ВДРЩЖ. При ВДРЩЖ, подтвержденном гистологическим исследованием, более чем в 90 % случаев обнаруживаются мутации *BRAF^{V600E}* [7]. Процесс дедифференцировки, вероятно, вызван прогрессивным накоплением соматических мутаций в генах, связанных со злокачественными новообразованиями, особенно в *TP53* и генах, которые кодируют белки, участвующие в пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) – АКТ [8].

При лечении АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}* выраженную клиническую эффективность имеет монотерапия ингибитором BRAF. В исследовании II фазы *BRAF^{V600E}*-мутантного рака любой локализации, кроме меланомы, были включены 7 пациентов с АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. В ходе терапии ингибитором BRAF вемурафенибом были зафиксированы 1 полный (ПО) и 1 частичный (ЧО) ответы на терапию. Частота общего ответа в когорте составила 29 % [9], время до прогрессирования заболевания – 11,5 мес; ПО отмечался в течение 12,7 мес.

Также описано, что митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) и киназа митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК) усиливают противоопухолевую активность по сравнению с однокомпонентными ингибиторами BRAF [10]. Это позволяет предположить, что двойное ингибирование сигнального пути МАРК улучшает ответ на лечение АРЩЖ и задерживает или предотвращает реактивацию киназного пути МАРК.

Данная стратегия оказалась успешной при лечении меланомы и рака легкого с мутацией гена *BRAF^{V600}*. При этом комбинированное ингибирование мутации гена *BRAF^{V600}* и генов *MEK* увеличивало общую частоту и продолжительность ответа, улучшало показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией ингибитором BRAF [11]. Данный опыт был использован в лечении пациентов с АРЩЖ.

В настоящий момент зарегистрировано только 1 исследование (открытое нерандомизированное (basket trial) II фазы) с участием пациентов с АРЩЖ и мутацией гена *BRAF^{V600E}* – NCT02034110 (Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF^{V600E}*–mutant anaplastic thyroid cancer (10.1200 / JCO. 2017.73.6785)), в котором оценивали применение дабрафениба и траметиниба при редких видах рака с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. В него вошли 36 пациентов с нерезектабельным и метастатическим АРЩЖ и мутацией этого гена, получавшие дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день + траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в день перорально до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или смерти. Промежуточные результаты подтверждают существенную клиническую пользу и управляемую токсичность дабрафениба в сочетании с траметинибом у больных АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. Такое лечение заметно улучшило показатели долгосрочной выживаемости и может рассматриваться как перспективный вариант терапии этого редкого агрессивного рака. Однако в данной работе не проводилось сравнения групп со стандартными вариантами терапии (хирургическим вмешательством, лучевой терапией и химиотерапией), что не позволяет предложить оптимизированный подход для данных пациентов при отсутствии возможности проведения таргетной терапии.

В РФ в настоящий момент опубликован единичный опыт таргетной терапии пациентки с нерезектабельным АРЩЖ с использованием вемурафениба / кобиметиниба [12].

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов с АРЩЖ за счет определения эффективности таргетной терапии в случаях наличия мутации гена *BRAF^{V600E}*.

Материалы и методы

В мультицентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 29 пациентов с АРЩЖ IVB–С, T4a–bN1a–bM0–1 в возрасте от 18 до 80 лет, с 2014 по 2022 г. проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре радиологии Минздрава России и Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. Сложность набора

больных обусловлена редкостью данного заболевания и высокой летальностью.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 15 пациентов с резектабельным / нерезектабельным, метастатическим / неметастатическим АРЩЖ IVB–С стадии без мутации в гене *BRAF^{V600E}*, получившие стандартные варианты лечения (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию). Необходимость набора данной группы обусловлена отсутствием в РФ современных популяционных данных по ответу на лечение в данной когорте пациентов. В США, по результатам различных исследований, частота ответов на лечение составляет 15 % и меньше. Во 2-ю группу вошли 14 пациентов с нерезектабельным и метастатическим АРЩЖ IVB–С стадии, получившие комбинированную терапию (хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию) с включением ингибиторов BRAF в неoadъювантном или адъювантном режиме.

В данном исследовании не оценивался объем хирургического, лучевого и лекарственного лечения, поскольку, к сожалению, по данным литературы и клинической практики, у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным / метастатическим АРЩЖ, несмотря на проводимое лечение, медиана общей выживаемости составляет 3–6 мес [13].

Критерии включения в исследование:

- наличие нерезектабельного или метастатического (M1) АРЩЖ или обоих вариантов;
- итоговая (по данным комбинированного лечения) стадия T4N1a–bM0–1;
- наличие добровольного информированного согласия пациента;
- возраст 18 лет и старше;
- 0, 1 или 2 балла по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG);
- наличие прогрессирующего заболевания, опухоли с мутацией *BRAF^{V600E}* (подтвержденной лабораторными методами исследования);
- отсутствие эффективности стандартных вариантов лечения (в соответствии с местными / региональными стандартами лечения и по мнению лечащего врача);
- возможность использования таблетированных форм лекарственных препаратов.

Критерий исключения: терапия ингибиторами BRAF в анамнезе.

Конечные точки исследования: наличие ПО или ЧО на терапию, стабилизация процесса, прогрессирование заболевания.

Результаты

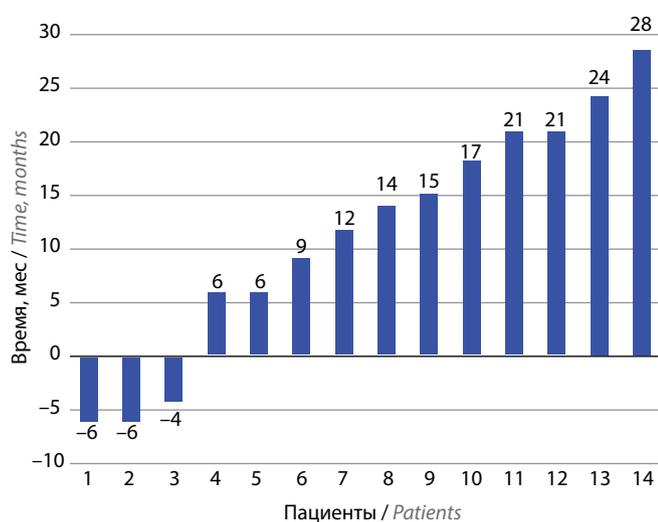
1-я группа (n = 15). Средний возраст пациентов составил 66,2 года, медиана общей выживаемости – 4 нед

(от 1 до 24 нед). На момент финального сбора данных все пациенты умерли. Все 15 больных были доступны для динамического наблюдения. Ни оперативное лечение в моноварианте, ни комбинированная терапия с применением хирургического вмешательства, лучевой и лекарственной терапии не продемонстрировали ПО или ЧО в данной когорте. Уровень общего ответа на лечение составил 0 %, что ниже уровня исторической контрольной частоты ответов в 15 %.

2-я группа (n = 14). Средний возраст пациентов составил 71,5 года, медиана общей выживаемости – 56 нед (от 8 до 112 нед). На момент финального сбора данных 5 больных умерли, 9 – продолжают лечение/наблюдение. Все 14 пациентов были доступны для динамического наблюдения. Данные об общей выживаемости больных 2-й группы представлены на рисунке.

Схема лечения дабрафениб + траметиниб продемонстрировала выраженную эффективность в группе АРЩЖ, что подтверждается высоким уровнем общего ответа (ПО (n = 3) + ЧО (n = 6)), который составил 64 %. У 14 пациентов с АРЩЖ при оценке первичной конечной точки (подтвержденная частота общего ответа на основе оценки исследователя) составила 64 % (95 % доверительный интервал 46,9–86,9 %). Апостериорная вероятность того, что общая частота ответов в 64 % превышала историческую контрольную частоту ответов в 15 %, оказалась равной 100 %.

Общий профиль безопасности дабрафениба и траметиниба во всех клинических случаях сходен с данными предыдущих исследований, посвященных распространенной или метастатической меланоме и немелкоклеточному раку легкого [14]. С учетом небольшой когорты пациентов оценка профиля безопасности ограничена.



Общая выживаемость пациентов 2-й группы. Положительные значения – опухоли, которые ответили на лечение, отрицательные значения – опухоли, которые не ответили на лечение

Overall survival of patients in the Group 2. Positive values are tumors which responded to treatment, negative values are tumors which did not respond to treatment

Ответ на лечение пациентов с анапластическим раком щитовидной железы 1-й и 2-й групп

Response to treatment in patients with anaplastic thyroid cancer in the Group 1 and Group 2

Ответ на лечение Treatment response	1-я группа (n = 15), абс. (%) Group 1 (n = 15), abs. (%)	2-я группа (n = 14) абс. (%) Group 2 (n = 14), abs. (%)
Полный ответ Complete response	0 (0)	3 (21,4)
Частичный ответ Partial response	0 (0)	6 (42,8)
Стабилизация заболевания Stable disease	0 (0)	2 (14,0)
Прогрессирование Progression	15 (100)	3 (21,4)

У 10 (71 %) пациентов также был найден исходный ВДРЩЖ в патоморфологическом препарате, что подтверждает гипотезу эволюции опухоли из дифференцированной в дедифференцированную под действием драйверных мутаций в генах *BRAF*, *RAS*, *TERT*, *TP53*, *PIK3CA* [15].

Обсуждение

Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют эффективность таргетной терапии ингибиторами BRAF при лечении местно-распространенного, неоперабельного и метастатического АРЩЖ с мутацией гена *BRAF^{V600E}*. Доля общего ответа на лечение в 1-й (контрольной) группе составила 0 %, в то время как во 2-й группе (таргетной терапии ингибиторами BRAF) – 64 %.

Особого внимания заслуживает описание 3 случаев ПО на таргетную терапию, поскольку в каждом из них отмечался полный лечебный патоморфоз, что в принципе раньше считалось невозможным при АРЩЖ. Эффективность лечения связана с распространенностью мутации гена *BRAF^{V600E}* в клетках АРЩЖ у этих пациентов. В случае относительной гомогенности мутационного ландшафта шансы на получение ПОкратно возрастают.

В ряде случаев даже при выявлении мутации гена *BRAF^{V600E}* в опухоли у пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса с летальным исходом, что может быть связано с небольшим количеством клеток опухоли с мутацией *BRAF^{V600E}*. У 3 больных прогрессирование наблюдалось на фоне таргетной терапии ингибиторами BRAF. Механизмы приобретенной резистентности к этим препаратам до сих пор изучаются. Основной причиной является реактивации киназного пути MAPK, включая мутации генов *KRAS* и *NRAS*, амплификации в генах *RAS* и *BRAF*, мутации *MEK1/2* и амплификацию гена *MET* [16].

Учитывая агрессивный характер АРЩЖ и непосредственную угрозу прогрессирования заболевания, быстрое начало лечения имеет решающее значение для пациентов, особенно с местно-распространенным и нерезектабельным / метастатическим АРЩЖ. Антрациклины (доксорубин) и таксаны (паклитаксел, доцетаксел) обладают умеренной и лишь временной клинической активностью при распространенном АРЩЖ. В ожидании данных молекулярно-генетического тестирования и разработки новых перспективных таргетных вариантов лечения комплексная терапия (хирургическое вмешательство (при резектабельности опухоли), лучевая и цитотоксическая лекарственная терапия) является основным методом лечения пациентов с данной патологией [13].

В случаях неэффективности таргетной терапии или ее недоступности цитотоксическая паллиативная

химиотерапия становится единственным системным терапевтическим вариантом. Однако она не дает никаких гарантий ответа опухоли на лечение.

Заключение

Таким образом, схема лечения дабрафениб + траметиниб представляет собой перспективный вариант комбинированной таргетной терапии для пациентов с АРЩЖ с мутацией в гене *BRAF*^{V600E}, демонстрирует высокую общую частоту ответа, пролонгированную продолжительность ответа и увеличение показателей выживаемости при управляемой токсичности. Это первая схема лекарственной терапии данной патологии с доказанной клинической эффективностью. Новые результаты применения таргетных препаратов требуют пересмотра алгоритмов лечения АРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):1–25. DOI: 10.1002/caac.20073
- Davies L., Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2016;295(18):2164–7. DOI: 10.1001/jama.295.18.2164
- Besic N., Auersperg M., Us-Krasovec M. et al. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(3):260–4. DOI: 10.1053/ejso.2000.1098
- Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol* 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
- Lee D.Y., Won J.-K., Choi H.S. et al. Recurrence and survival after gross total removal of resectable undifferentiated or poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2016;26(9):1259–68. DOI: 10.1089/thy.2016.0147
- Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
- Rao S.N., Zafereo M., Dadu R. et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27(5):672–81. DOI: 10.1089/thy.2016.0395
- Charles R.P., Silva J., Iezza G. et al. Activating BRAF and PIK3CA mutations cooperate to promote anaplastic thyroid carcinogenesis. *Mol Cancer Res* 2014;12(7):979–86. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0158-T
- Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726–36. DOI: 10.1056/nejmoa1502309
- McFadden D.G., Vernon A., Santiago P.M. et al. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a BRAF-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(16):E1600–9. DOI: 10.1073/pnas.1404357111
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877–88. DOI: 10.1056/nejmoa1406037
- Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. и др. Лечение *BRAF*^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал* 2020;19(5):131–44. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
- Никифорович П.А., Румянцев П.О., Слепцов И.В. et al. Treatment of BRAF^{V600E} positive anaplastic thyroid carcinoma: case report. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology* 2020;19(5):131–44. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-131-144
- Bible K.C., Kebebew E., Brierley J. et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337–86. DOI: 10.1089/thy.2020.0944
- Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1631–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx176
- Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J.A. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):17–44. DOI: 10.1677/ERC-08-0154
- Wagle N., Van Allen E.M., Treacy D.J. et al. MAP kinase pathway alterations in BRAF-mutant melanoma patients with acquired resistance to combined RAF/MEK inhibition. *Cancer Discov* 2014;4(1):61–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0631

Вклад авторов

П.А. Никифорович: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

А.П. Поляков, И.В. Слепцов, Р.А. Черников: разработка дизайна исследования;

Н.С. Бойко, Ю.А. Гронская, Н.И. Тимофеева: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

P.A. Nikiforovich: development of research design, article writing;

A.P. Polyakov, I.V. Sleptsov, R.A. Chernikov: development of research design;

N.S. Boyko, Yu.A. Gronskaya, N.I. Timofeeva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Никифорович / P.A. Nikiforovich: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-1065-1352>

И.В. Слепцов / I.V. Sleptsov: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>

Н.С. Бойко / N.S. Boyko: <https://orcid.org/0000-0003-4509-4226>

Ю.А. Гронская / Yu.A. Gronskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1060-0806>,

Н.И. Тимофеева / N.I. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>

Р.А. Черников / R.A. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of the St. Petersburg State University.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 09.10.2022. **Принята к публикации:** 10.11.2022.

Article submitted: 09.10.2022. **Accepted for publication:** 10.11.2022.