

## Комбинированная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб) в лечении метастатического $BRAF^{V600E}$ -позитивного анапластического рака щитовидной железы: клинические случаи

С.С. Лебедев<sup>1</sup>, З.А. Багателья<sup>1,3</sup>, К.С. Титов<sup>1,2</sup>, Д.Н. Греков<sup>1,3</sup>, А.Г. Платонова<sup>1</sup>,  
А.Ю. Трушин<sup>1</sup>, И.В. Тур<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина  
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Минздрава России  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

### Резюме

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – это редкая форма злокачественных новообразований ЩЖ, характеризующаяся высокой агрессивностью и крайне неблагоприятным прогнозом. На данный момент рассматриваются две основные модели происхождения АРЩЖ: анапластическая карцинома возникает либо из ранее существовавших у пациента клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ путем дедифференцировки, либо *de novo*. От 20 до 50 % АРЩЖ имеют активирующие мутации V600E в гене *BRAF*. Комбинация двух таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба продемонстрировала многообещающие результаты при ряде редких онкологических заболеваний с мутацией V600E в гене *BRAF*, в том числе в небольшой когорте пациентов с  $BRAF^{V600E}$ -позитивным АРЩЖ. Мы представляем два клинических случая: лечение пациентов 74 лет и 71 года, у которых на фоне высокодифференцированной карциномы ЩЖ произошла дедифференцировка до АРЩЖ. У больных в ходе молекулярно-генетического анализа выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Оба пациента более 12 месяцев получают таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно. Лечение переносят удовлетворительно, без значимых нежелательных явлений, данных за рецидив или прогрессирование болезни по данным контрольного обследования не получено. Качество жизни сохранено на высоком уровне. **Заключение.** В последние годы прогноз  $BRAF^{V600E}$ -позитивной АРЩЖ стал лучше за счет новых методов лекарственного лечения, таких как таргетная терапия. Низкая распространенность АРЩЖ затрудняет проведение крупных рандомизированных клинических исследований, что делает особенно важной необходимость международных многоцентровых инициатив.

**Ключевые слова:** анапластический рак щитовидной железы, мутация V600E в гене *BRAF*, таргетная терапия, дабрафениб, траметиниб.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Лебедев С.С., e-mail: lebedevssd@yandex.ru

**Для цитирования.** Лебедев С.С., Багателья З.А., Титов К.С., Греков Д.Н., Платонова А.Г., Трушин А.Ю., Тур И.В. Комбинированная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб) в лечении метастатического  $BRAF^{V600E}$ -позитивного анапластического рака щитовидной железы: клинические случаи. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):158–164. doi: 10.18699/SSMJ20250217

## Combined target therapy (dabrafenib and trametinib) in the treatment of metastatic $BRAF^{V600E}$ -positive anaplastic thyroid cancer: clinical cases

S.S. Lebedev<sup>1</sup>, Z.A. Bagateliya<sup>1,3</sup>, K.S. Titov<sup>1,2</sup>, D.N. Grekov<sup>1,3</sup>, A.G. Platonova<sup>1</sup>,  
A.Yu. Trushin<sup>1</sup>, I.V. Tur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department  
125284, Moscow, 2nd Botkinskiy dr., 5

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba  
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education  
125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1

## Abstract

Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare form of thyroid malignancy with a high aggressiveness and an extremely poor prognosis. Currently, two main models of ATC origin are considered: anaplastic carcinoma arises either from a patient's pre-existing highly differentiated thyroid tumor cells through dedifferentiation, or *de novo*. Between 20 and 50% of ATC have activating V600E mutations in the *BRAF* gene. The combination of the two targeted drugs dabrafenib and trametinib has shown promising results in a number of rare cancers with V600E mutations in the *BRAF* gene, including a cohort of patients with BRAF-positive ATC. We present two clinical cases, namely the treatment of two patients, aged 74 and 71, in whom, against the background of highly differentiated thyroid carcinoma, dedifferentiation to ATC occurred. Molecular genetic analysis revealed a *BRAF* V600E mutation in both patients. Both patients have been receiving targeted therapy for more than 12 months according to the regimen: Dabrafenib 300 mg daily + trametinib 2 mg daily. Treatment was tolerated satisfactorily, without significant adverse events, no data for relapse or progression of the disease were obtained according to follow-up examination. Quality of life was maintained at a high level. **Conclusions.** In recent years, the prognosis of BRAF-positive ATC has been improved by new drug therapies, such as targeted therapy. The low prevalence in the ATC makes it difficult to conduct large randomized clinical trials, making the need for international multicenter initiatives particularly important.

**Key words:** anaplastic thyroid carcinoma, *BRAF* V600E mutation, targeted therapy, dabrafenib, trametinib.

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

**Correspondence author.** Lebedev S.S., e-mail: lebedevssd@yandex.ru

**Citation.** Lebedev S.S., Bagateliya Z.A., Titov K.S., Grekov D.N., Platonova A.G., Trushin A.Yu., Tur I.V. Combined target therapy (dabrafenib and trametinib) in the treatment of metastatic *BRAF*<sup>V600E</sup>-positive anaplastic thyroid cancer: clinical cases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):158–164. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250217

## Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – это редкая форма злокачественных новообразований ЩЖ, характеризующаяся высокой агрессивностью и крайне неблагоприятным прогнозом. Хотя анапластическая карцинома достаточно редко встречается среди злокачественных новообразований ЩЖ (1–3 %), она является причиной около 50 % связанных с ними смертей [1, 2]. На сегодняшний день не существует эффективного стандартизованного лечения АРЩЖ, явного влияния на прогноз заболевания не демонстрируют хирургия, лучевая терапия, химиотерапия, симптоматическое лечение. Поэтому, несмотря на все достижения в области лечения онкологических заболеваний, медиана общей выживаемости пациентов с диагнозом АРЩЖ составляет от 4 до 12 месяцев с момента постановки диагноза, а долгоживущие пациенты встречаются настолько редко, что их диагноз ставится под сомнение [3, 4].

Американский объединенный комитет по раку (AJCC) определяет все случаи АРЩЖ как злокачественные новообразования IV стадии,

а первичная опухоль всегда классифицируется как T4. Для стадии IVA опухоли интратиреоидальные (T4a) и без поражения лимфатических узлов или отдаленных метастазов (N0 и M0 соответственно), а на стадии IVB первичная опухоль демонстрирует значительное экстраиреоидное распространение (T4b; любой N и M0). В стадии IVC пациенты имеют отдаленные метастазы (любой T, любой N, M1). Еще одной важной классификацией, определяющей прогноз пациентов с АРЩЖ, помимо классификации TNM, является шкала «прогностического индекса» (ПИ), разработанная I. Sugitani et al. [5]. Она основана на наличии или отсутствии четырех неблагоприятных факторов, которые наблюдаются у пациентов с диагнозом АРЩЖ: ПИ1 – острые симптомы (длительный анамнез тяжелых жалоб, таких как дисфония, дисфагия, одышка и быстрый рост опухоли <1 месяца), ПИ2 – лейкоцитоз (количество лейкоцитов более 10 000 / мм<sup>3</sup>), ПИ3 – размер опухоли > 5 см, ПИ4 – отдаленные метастазы. Так, в первоначальном исследовании пациенты с ПИ1 показали 62%-ю выживаемость на отметке

6 месяцев, а все пациенты с ПИ4 умерли в течение 3 месяцев. Дальнейшие исследования также подтвердили пользу ПИ для более правильного прогнозирования исходов болезни и выбора оптимальной тактики лечения [5–7].

Клиническая картина обычно обусловлена крайней агрессивностью опухоли. У большинства пациентов типичным проявлением является быстрое увеличение ее объема в области шеи (время удвоения объема опухоли может составлять одну неделю). Наиболее частыми симптомами АРЩЖ являются боль в области шеи, дисфония, дисфагия, охриплость голоса, одышка, которые связаны с механическим сдавлением гортани, трахеи и/или пищевода объемными массами опухоли [5, 8]. Системные симптомы включают потерю веса, одышку за счет метастатического поражения легких. Более чем у 50 % пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. Чаще всего выявляется метастатическое поражение легких, костей, головного мозга [9].

АРЩЖ возникает из фолликулярных клеток ЩЖ. В отличие от клеток высокодифференцированного рака ЩЖ (который можно разделить на папиллярные и фолликулярные карциномы), клетки АРЩЖ не сохраняют биологических особенностей и функций нормальных фолликулярных клеток, таких как синтез тиреоглобулина, поглощение йода и других. Таким образом, в отличие от большинства высокодифференцированных карцином ЩЖ, для которых хирургическое вмешательство и радиойодтерапия связана с хорошим прогнозом, АРЩЖ представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку он очень агрессивен и не имеет сравнительно эффективных вариантов терапии [5, 10]. Однако новые открытия в молекулярной биологии АРЩЖ позволили протестировать несколько таргетных препаратов.

Патогенез анапластических опухолей ЩЖ не совсем ясен. На данный момент рассматриваются две основные модели происхождения АРЩЖ: анапластическая карцинома возникает либо из ранее существовавших у пациента клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ путем дедифференцировки, либо *de novo*. В результате исследования I. Landa et al., в котором при помощи секвенирования и других генетических методов изучен гистологический материал АРЩЖ и высокодифференцированных злокачественных новообразований ЩЖ (в качестве группы сравнения), выяснилось, что АРЩЖ обладает большой мутационной нагрузкой, включая более высокую частоту мутаций в гене *TP53*, промоторе *TERT*, эффекторах пути PI3K/AKT/mTOR, субъединицах SWI/SNF и гистоновых метилтрансферазах. Эти данные подтверждают модель онкогенеза,

согласно которой АРЩЖ возникает из высокодифференцированных опухолей посредством накопления ключевых дополнительных генетических аномалий, многие из которых имеют прогностическую и возможную терапевтическую значимость. Так, мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *HRAS* более характерны для опухолей АРЩЖ с участками высокодифференцированной карциномы ЩЖ, чем для опухолей без таких участков; мутации в гене *BRAF* могут быть связаны с различными фенотипическими и биологическими свойствами папиллярного рака ЩЖ, которые в свою очередь участвуют в дедифференцировке фолликулярных клеток до низкодифференцированных и анапластических карцином [5, 11, 12].

Чтобы оценить влияние происхождения заболевания на исход, Y. Nachalon et al. сравнили выживаемость пациентов с АРЩЖ *de novo* ( $n = 16$ ) и больных АРЩЖ, имеющих в анамнезе папиллярный рак ЩЖ ( $n = 10$ ), которым выполнялось хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, а при невозможности удалить опухоль – паллиативная лучевая терапия; она составила 9 [5,4–12,5] и 4 [1,0–6,9] месяцев (медиана [95 % ДИ]) соответственно. Полученные данные могут указывать на худший прогноз у пациентов с АРЩЖ, имеющих в анамнезе папиллярный рак ЩЖ, однако различия между двумя группами не были статистически значимыми ( $p = 0,15$ ) [3].

От 20 до 50 % АРЩЖ имеют активирующие мутации V600E в гене *BRAF*. В моделях трансгенных мышей с АРЩЖ и мутацией V600E в гене *BRAF* комбинированное выключение киназы B-Raf и митогенактивированной протеинкиназы (MAPK) оказывает более выраженное противоопухолевое действие, чем ингибирование B-Raf в монотерапии, свидетельствуя о том, что двойное угнетение сигнального пути MAPK улучшает ответ на лечение и замедляет или предотвращает реактивацию MAPK-пути – известный механизм устойчивости. Эта стратегия оказалась успешной в лечении меланомы, связанной с *BRAF*-мутацией V600E: комбинированное ингибирование BRAF (дабрафениб) и киназы MAPK (траметиниб) увеличило общую частоту ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией дабрафенибом [13, 14].

V. Subbiah et al. провели исследование фазы II, в которое включили 16 пациентов с АРЩЖ и мутацией V600E в гене *BRAF*. Все больные получали комбинацию пероральных таргетных препаратов (дабрафениб в дозировке 150 мг два раза в день и траметиниб в дозировке 2 мг один раз в день), лечение продолжалось до непереносимой токсичности, прогрессирования заболевания или

смерти. Первичной конечной точкой, оцененной исследователями, была частота объективного ответа, вторичными – продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и безопасность. Ранее все пациенты получили хирургическое лечение и/или лучевую терапию, шестеро – системную химиотерапию. Частота объективного ответа составила 69 [41–89] %. По мнению авторов, у одного человека отмечался полный ответ, но независимая оценка по системе RECIST 1.1 этого не подтвердила. На момент публикации статьи медианы продолжительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не были достигнуты вследствие отсутствия события, но представлены результаты с 12-месячными оценками: 90, 79 и 80 % соответственно. Самыми часто встречающимися побочными эффектами были усталость (38 %), гипертермия (37 %) и тошнота (35 %). Новых нежелательных явлений не обнаружено [14].

Обычные схемы химиотерапии на основе антрациклинов демонстрируют низкую частоту ответа при короткой продолжительности [15]. Учитывая редкость данной патологии, низкую эффективность стандартных схем химиотерапии, мы представляем серию клинических случаев лечения пациентов с  $BRAF^{V600E}$ -позитивным АРЩЖ при помощи комбинации дабрафениба и траметиниба.

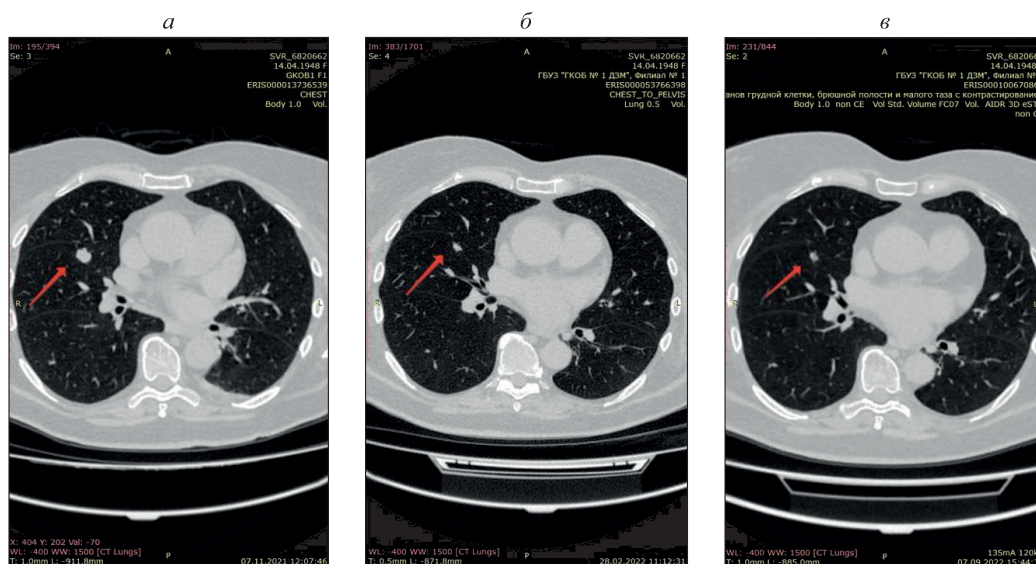
## Клинические случаи

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

### Пациентка Н., 74 года

02.10.2020 выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака ЩЖ. Проведена радиоiodтерапия. Далее пациентка наблюдалась у онколога в диспансере по месту жительства, проводилась заместительная терапия L-тироксином. При очередном контрольном обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в октябре 2021 г. выявлено очаговое поражение легких, медиастинальная лимфаденопатия. Консультирована торакальным хирургом. 02.11.2021 выполнена видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия и атипичная резекция нижней доли левого легкого. По данным гистологического исследования: анапластическая карцинома ЩЖ, плеоморфноклеточный вариант; морфологическая картина из образования легкого, лимфоузла и ЩЖ идентична – анапластическая карцинома. По данным молекулярно-генетического исследования выявлена мутация V600E гена *BRAF*. С 06.12.2021 в течение более 14 месяцев пациентка получала таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно.

В S4 правого легкого по ходу междолевой горизонтальной плевры визуализируется полигональный очаг размером 9×6 мм (без динамики). По данным контрольного обследования, у пациентки стабилизация заболевания по RECIST1.1. с тенденцией к положительной динамике (рис. 1). На данный момент данных за прогрессирование/рецидив онкологического заболевания не полу-



**Рис. 1.** Уменьшение метастатического очага (стрелки) в легком в динамике: ноябрь 2021 г. (а), февраль 2022 г. (б), сентябрь 2022 г. (в)

**Fig. 1.** Decrease of the metastatic focus (arrows) in the lung over time: November 2021 (a), February 2022 (б), September 2022 (в)

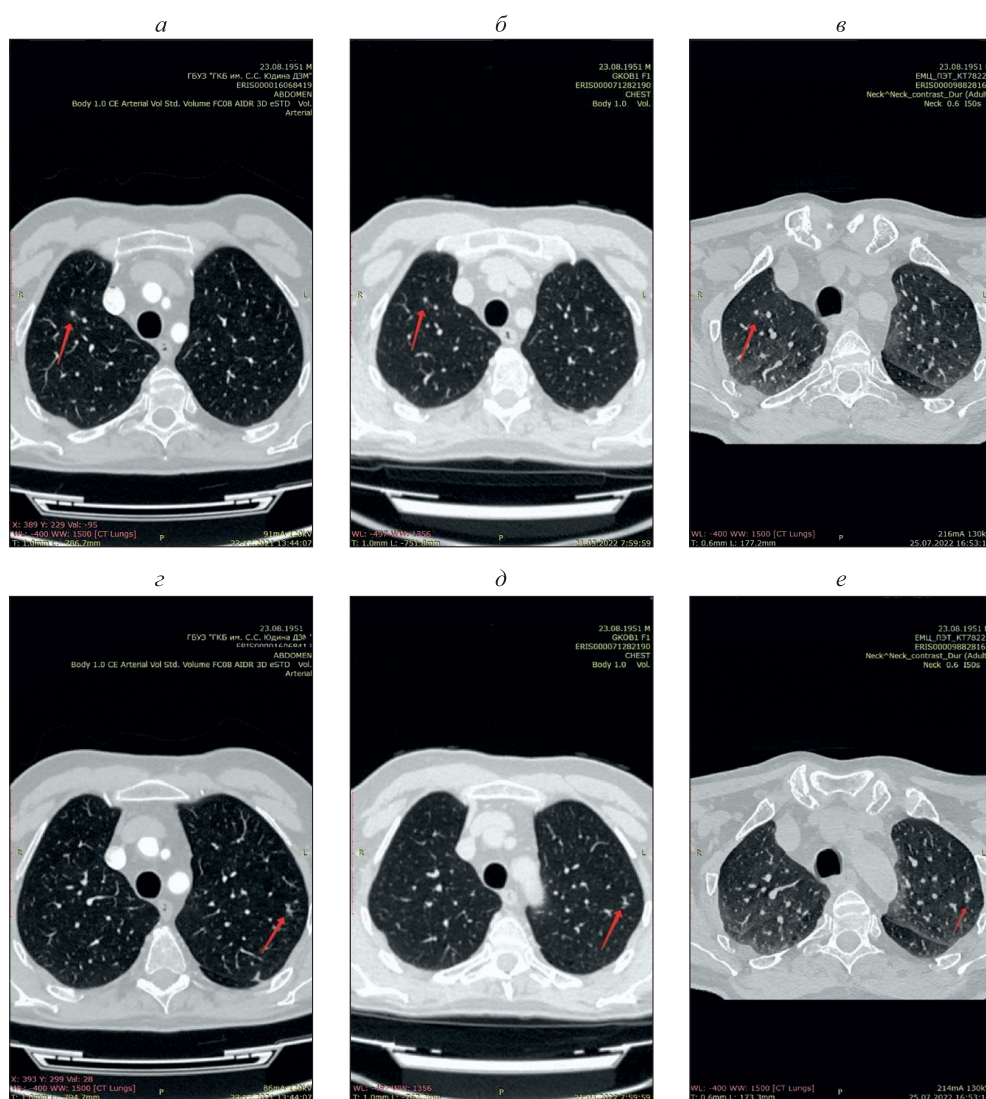
чено, пациентка получает таргетную терапию без клинически значимых нежелательных явлений, переносимость удовлетворительная, качество жизни сохранено на высоком уровне.

### Пациент Б., 71 год

В течение длительного времени наблюдался у эндокринолога, в мае 2021 г. стал отмечать осиплость голоса, боли в плече. При дообследовании по данным УЗИ выявлено опухолевое образование ЩЖ. 08.07.2021 выполнена тиреоидэктомия, лимфаденэктомия шеи справа. По данным гистологического исследования выявлена двухкомпонентная карцинома: 90 % – анапластическая (веретеноклеточный вариант), 10 % – папиллярная

(классический вариант). Прорастание капсулы ЩЖ. По данным КТ от июня 2021 г. выявлены очаговые образования в легких, исключить секундарный характер не представлялось возможным; пациент был оставлен под динамическое наблюдение. В августе 2021 г. отметил ухудшение состояния в виде сложности проглатывания пищи и воды, жалобы на боль в ухе.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от 17.08.2021 – наличие высокоактивной специфической ткани высокой агрессивности правых отделов ложа удаленной ЩЖ. Множественные метастатические очаги в легких. 30.08.2021–20.09.2021 проведено два курса полихимиотерапии (паклитаксел + кар-



**Рис. 2.** Метастатические очаги в левом (а, б, в) и правом (г, д, е) легком (стрелки) – стабилизация заболевания на протяжении более 12 месяцев: декабрь 2021 г. (а, г), июль 2022 г. (б, д), март 2023 г. (в, е)

**Fig. 2.** Metastatic foci in the left (a, б, в) and right lung (г, д, е) (arrows) - stabilization of the disease for more than 12 months: December 2021 (a, г), July 2022 (б, д), March 2023 (в, е)

боплатин), отмечено клинически значимое ухудшение в виде увеличения размеров конгломерата шейных лимфоузлов. В результате выполнения молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в 600 кодоне 15 экзона гена *BRAF*. С 28.12.2021 в течение более 12 месяцев пациент получал таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно, на ее фоне отмечено клиническое улучшение, уменьшение конгломерата шейных лимфоузлов, разрешение дисфагии, а также улучшение качества жизни, повышение социальной активности.

## Результаты и их обсуждение

АРЩЖ – крайне агрессивное заболевание, требующее междисциплинарного подхода, так как стандартные методы лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) в различных сочетаниях не дают значимых результатов в лечении и не улучшают общую выживаемость. В настоящее время эффективность химиотерапии в лечении анапластической карциномы остается низкой, а среди онкологов-химиотерапевтов нет единого мнения о том, какие режимы являются лучшими, хотя в нескольких исследованиях сравнивали различные комбинации таксанов (паклитаксела или доцетаксела) и/или антрациклинов (доксорубицина) и/или платина (цисплатина или карбоплатина) [15].

В последние годы прогноз АРЩЖ улучшен за счет новых методов лечения. А. Maniakas et al. проанализировали общую выживаемость пациентов с АРЩЖ в MD Anderson Cancer Center с 2000 по 2019 г., разделив их на три группы в зависимости от даты обращения (2000–2013, 2014–2016 и 2017–2019 гг.). Медиана общей выживаемости всех трех когорт составила 9,5 месяца и была значительно больше в третьей группе по сравнению с первой, отношение рисков 0,5 (95 % ДИ 0,38–0,67),  $p < 0,001$ . Таргетная терапия, добавление иммунотерапии к таргетной терапии и хирургическое вмешательство после неoadъювантной терапии, направленной на *BRAF*, были факторами, связанными с улучшением выживаемости [16].

Текущий консенсус гласит, что большинство, если не все, анапластические карциномы ЩЖ (20–90 %) возникают из ранее существовавшей высокодифференцированной карциномы ЩЖ [17]. Представленные нами клинические случаи являются подтверждением этому. У пациентов при дополнительном молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *BRAF*, что позволило назначить им эффективное лекарственное противоопухолевое лечение. Одобренные комбинации дабрафениба и траметиниба для

лечения АРЩЖ основано на результатах фазы II открытого исследования ROAR у пациентов с редкими видами рака с мутацией *BRAF*<sup>V600E</sup> (рак желчных путей, глиомы низкой и высокой степени злокачественности и другие). Обновленные результаты когорты АРЩЖ исследования ROAR добавили дополнительные доказательства большого потенциала дабрафениба в сочетании с траметинибом в лечении рака с мутацией *BRAF*<sup>V600E</sup> [18]. Низкая распространенность АРЩЖ затрудняет проведение крупных рандомизированных клинических исследований, что делает особенно важной необходимость международных многоцентровых инициатив.

## Список литературы / References

1. Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J.L., Bible K.C. Diagnosis and management of anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019;48(1):269–284. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.010
2. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330–1335. doi: 10.1002/cncr.20936
3. Nachalon Y., Stern-Shavit S., Bachar G. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;141(12):1128–1132. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2332
4. Are C., Ashok A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13(4):453–464. doi: 10.1245/ASO.2006.05.042
5. Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y., Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* 2001;25(5):617–622. doi: 10.1007/s002680020166
6. Molinaro E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribecchini A., Torregrossa L., ... Elisei R. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(11):644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76
7. Sugitani I., Onoda N., Ito K.I., Suzuki S. Management of anaplastic thyroid carcinoma: the fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J. Nippon Med. Sch.* 2018;85(1):18–27. doi: 10.1272/jnms.2018\_85-3
8. Ahmed S., Ghazarian M.P., Cabanillas M.E., Zafereo M.E., Williams M.D., Vu T., Schomer D.F., Debnam J.M. Imaging of anaplastic thyroid carcinoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2018;39 (3):547–551. doi: 10.3174/ajnr.A5487
9. Ragazzi M., Ciarrocchi A., Sancisi V., Gandolfi G., Bisagni A., Piana, S. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid

cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:790834. doi: 10.1155/2014/790834

10. Saini S., Tulla K., Maker A.V., Burman K.D., Prabhakar B.S. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):154. doi: 10.1186/s12943-018-0903-0

11. Landa I., Ibrahimpasic T., Boucai L., Sinha R., Jeffrey A., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., ... Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J. Clin. Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271

12. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M., Biddinger P.W., Knauf J.A., Basolo F., Zhu Z., Gianini R., Salvatore G., Fusco A., ... Nikiforov Y.E. *BRAF* mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(11):5399–5404. doi: 10.1210/jc.2003-030838

13. McFadden D.G., Vernon A., Santiago P.M., Martinez-McFaline R., Bhutkar A., Crowley D.M., McMahon M., Sadow P.M., Jacks T. 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

14. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., ... Keam B.

Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(1):7–13. doi: 10.1200/jco.2017.73.6785

15. Lowe N.M., Loughran S., Slevin N.J., Yap B.K. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival – a single centre experience and review of the literature. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:674583. doi: 10.1155/2014/674583

16. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., Wang J.R., Ferrarotto R., Lu C., Williams M.D., Gunn G.B., Hofmann M.C., Cote G., ... Zafereo M. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1397–1404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362

17. Begum S., Rosenbaum E., Henrique R., Cohen Y., Sidransky D., Westra W.H. *BRAF* mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod. Pathol.* 2004;17(11):1359–1363. doi: 10.1038/modpathol.3800198

18. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C.C., Cabanillas M.E., Boran A., ... Keam B. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF* V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann. Oncol.* 2022;22(4):406–415. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.014

## Информация об авторах:

**Лебедев Сергей Сергеевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru  
**Багателия Зураб Антонович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliiaz@mail.ru  
**Титов Константин Сергеевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru  
**Греков Дмитрий Николаевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru  
**Платонова Анна Геннадьевна**, ORCID: 0009-0009-5949-3229, e-mail: pagdiva@mail.ru  
**Трушин Александр Юрьевич**, ORCID: 0000-0003-0841-1464, e-mail: mdtrushin@yandex.ru  
**Тур Ирина Владиславовна**, ORCID: 0009-0003-9271-0789, e-mail: ira.tur.99@mail.ru

## Information about the authors:

**Sergey S. Lebedev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru  
**Zurab A. Bagateliya**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliiaz@mail.ru  
**Konstantin S. Titov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru  
**Dmitry N. Grekov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru  
**Anna G. Platonova**, ORCID: 0009-0009-5949-3229, e-mail: pagdiva@mail.ru  
**Alexandr Yu. Trushin**, ORCID: 0000-0003-0841-1464, e-mail: mdtrushin@yandex.ru  
**Irina V. Tur**, ORCID: 0009-0003-9271-0789, e-mail: ira.tur.99@mail.ru

Поступила в редакцию 12.10.2024  
 После доработки 12.02.2025  
 Принята к публикации 13.02.2025

Received 12.10.2024  
 Revision received 12.02.2025  
 Accepted 13.02.2025