

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer

C.A. Ganina<sup>1</sup>, A.A. Mahonin<sup>1,2</sup>, T.Ju. Vladimirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

<sup>2</sup>FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

Contacts: Christina Alexeyevna Ganina – e-mail: kristga@mail.ru

## Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы

К.А. Ганина<sup>1</sup>, А.А. Махонин<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Владимирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Самара, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

Контакты: Ганина Кристина Алексеевна – e-mail: kristga@mail.ru

## 甲状腺间变性癌的现状和治疗选择

C.A. Ganina<sup>1</sup>, A.A. Mahonin<sup>1,2</sup>, T.Ju. Vladimirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

<sup>2</sup>FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

通讯作者: Christina Alexeyevna Ganina – e-mail: kristga@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.85-92

Anaplastic thyroid cancer (TC) is one of the rarest and deadliest human malignancies. The low incidence of anaplastic TC created difficulties in the complex genomic characterization of this tumor, as a result of which new treatment approaches were not lacking for a long time. Over the past decade, anaplastic TC studies have involved sequencing to determine the genetic landscape of this tumor and identify new therapeutic targets. With the advent of new molecular tests and improvements in diagnostic methods, new targets for drug therapy have been identified. This fact has led to a rapidly expanding understanding of the molecular basis of anaplastic TR, providing the basis for targeted therapies, including BRAF inhibitors and drugs acting on immune checkpoints PD-1 (programmed death-1)/PD-L1 (programmed death-ligand 1). This review describes the molecular changes that occur in anaplastic TC, with an emphasis on those that are already being investigated and may also affect treatment strategy.

**Key words:** thyroid cancer, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirova T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer . Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):85–92

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Анапластический рак щитовидной железы (РЩЖ) является одной из самых редких и смертоносных злокачественных опухолей человека. Редкая встречаемость анапластического РЩЖ создавала трудности в комплексной геномной характеристике этой опухоли, вследствие чего разработка новых методов лечения отсутствовала. За последнее десятилетие в исследованиях, посвященных анапластическому РЩЖ, производилось секвенирование для определения генетического ландшафта этой опухоли с целью выявления новых терапевтических мишеней. С появлением новых молекулярных тестов и усовершенствованных методов диагностики были выявлены новые точки приложения для лекарственной терапии. Данный факт привел к быстрому расширению понимания молекулярной основы анапластического РЩЖ, который послужил основой для таргетной терапии, в т.ч. применение ингибиторов BRAF-мутации и лекарств, действующих на контрольные точки иммунитета PD-1 (запрограммированная смерть-1)/PD-L1 (запрограммированная смерть-лиганд 1). В этом обзоре рассказывается о молекулярных изменениях, происходящих при анапластическом РЩЖ, с акцентом на те, которые уже исследуются, а также могут повлиять на стратегию лечения.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапия

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Ганина К.А., Махонин А.А., Владимирова Т.Ю. Современные возможности и перспективы лечения анапластического рака щитовидной железы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):85–92.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Интерстициальная карцинома (IC) – это редкий, смертельный тип рака. Низкая заболеваемость этой опухоли усложняет ее генетическое профилирование, поэтому в последние десятилетия не было новых методов лечения. В последние десятилетия, с развитием IC, исследованиями IC, чтобы определить генетический профиль опухоли, и определить новые мишени для лечения. С развитием молекулярной диагностики и методов лечения, новые мишени для лечения IC уже были идентифицированы. Эти данные привели к разработке новых методов лечения, включая ингибиторы BRAF и препараты, воздействующие на иммунную систему PD-1 (программируемая клеточная смерть-1) / PD-L1 (лиганд программируемой клеточной смерти-1). Эта обзорная статья описывает молекулярные изменения в IC, с акцентом на те, которые уже были исследованы и могут повлиять на стратегию лечения.

**Ключевые слова:** карцинома, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапия

**Конфликт интересов:** Автор не имеет конфликта интересов.

**Финансирование:** Эта работа не финансируется.

**Цитирование:** Ganina C.A., Mahonin A.A., Vladimirova T.Ju. Current perspectives and treatment options for anaplastic thyroid cancer. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):85–92

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала (таблиц, рисунков, фотографий пациентов) – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

## Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является очень редкой злокачественной опухолью, на долю которой приходится 1–2% всех случаев РЩЖ, что в свою очередь составляет лишь 3,6% от всех опухолей [1]. Пик заболеваемости приходится на шестую и седьмую декады жизни, при этом большинство пациентов – старше 50 лет, соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:2,0, а медиана выживаемости – в среднем 5–6 месяцев [2].

АРЩЖ является крайне агрессивным злокачественным новообразованием, и на момент осмотра у пациентов определяется не только опухоль с инвазией в соседние органы и ткани, но регионарные и отдаленные метастазы [3]. Американский объединенный комитет по раку (AJCC – American Joint Committee on Cancer) определяет все случаи АРЩЖ как стадию IV, а первичные опухоли всегда классифицируются как T4. На стадии IVA опухоли не имеют экстрагидроидного распространения (T4a) и не имеют поражения лимфатических узлов или отдаленных метастазов (N0 и M0, соответственно), а на стадии IVB у первичной опухоли определяется экстрагидроидное распространение (T4b; любые N и M0). На стадии заболевания IVС у пациентов диагностируются отдаленные метастазы (любой T, любой N, M1) [4]. Поражение шейных лимфатических узлов и возвратного гортанного нерва отмечается у 40 и 30% пациентов соответственно, при этом у 65% в опухолевый процесс вовлечены мышцы шеи, у 46% – трахея, у 44% – пищевод и у 13% – гортань [5]. Отдаленные метастазы обнаруживаются у 50% пациентов на момент постановки диагноза и примерно у 25% пациентов метастазы диагностируются во время лечения [5]. Метастазы в легких выявляются чаще всего (80%), при этом пациенты отмечают появление одышки, потерю массы тела. Реже метастазы встречаются в костях (6–16%) и мозге (5–13%). Лечение АРЩЖ включает оперативное лечение пер-

вичной опухоли (за исключением случаев, когда она считается нерезектабельной), лучевую терапию (ЛТ) и лекарственную терапию. Идентификация различных молекулярных мишеней привела к разработке новой терапии и подходов к лечению пациентов с диагнозом АРЩЖ.

## Патогенез и биология опухоли

Развитие АРЩЖ может быть многоступенчатым процессом с биологической трансформацией (синхронной или метахронной) из дифференцированного РЩЖ (ДРЩЖ). Это предположение подтверждалось наличием при морфологическом исследовании клеток ДРЩЖ, к тому же в 58–90% случаев ДРЩЖ наблюдался в анамнезе [6]. Папиллярный рак щитовидной железы из высоких клеток являлся наиболее частым подтипом ДРЩЖ при диагностике АРЩЖ [6]. Стоит отметить молекулярные механизмы опухоли, а именно дополнительные мутации промотора TP53 и/или TERT. Данные изменения обнаруживались в 80% случаев АРЩЖ и сопровождалась молекулярными изменениями ДРЩЖ в генах BRAF и RAS [7–9]. Эти данные позволили предположить, что дополнительные мутации в TP53 и TERT могут приводить к прогрессированию опухоли от ДРЩЖ до АРЩЖ [6] в этих трансформированных подтипах. Процесс трансформации АРЩЖ может протекать по-разному в зависимости от генетического фона мутации. При определении мутации RAS АРЩЖ наличие в анамнезе ДРЩЖ наблюдался в 38% случаев и в 75% случаев с мутациями BRAF [6]. Анализ секвенирования всего экзома компонентов опухоли ДРЩЖ и АРЩЖ продемонстрировал, что большинство соматических мутаций, выявленных в образцах АРЩЖ, отличались от таковых в ДРЩЖ. Это привело к выводу о наличии очень небольшого числа общих мутаций и большой геномной вариации, что ставило под сомнение концепцию прогрессирования опухоли от ДРЩЖ до АРЩЖ [10]. Однако результаты ретроспективного многоцентрового иссле-

дования с использованием базы данных SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), из которых 642 первичных (т.е. опухоли, в которых не определялись клетки ДРЩЖ) и 47 вторичных случаев АРЩЖ (т.е. опухоли с наличием клеток ДРЩЖ) не выявило статистических различий с точки зрения демографии, клинических проявлений и выживаемости пациентов [11].

В одном из исследований с включением 126 образцов АРЩЖ методом NGS (Next Generation Sequencing) были определены наиболее распространенные молекулярные изменения в промоторе TERT (75%), TP 53 (63%), BRAF (45%), RAS (22%), PIK3CA (18%), EIF1AX (14%) и PTEN (14%) [6]. Также стоит отметить, что частота выявления мутации BRAF различалась в исследованиях, так, например в 40–45% случаев в исследованиях в США [6, 12], тогда как в европейских исследованиях они обнаруживаются в 14–37% случаев [9, 10], а по данным из Южной Кореи, в 41% случаев АРЩЖ [13].

Слияние NTRK и RET было обнаружено в 2–3% случаев АРЩЖ [14], что имеет первостепенное значение для пациентов и может играть роль при выборе таргетной терапии. Известно, что регуляция клеточного цикла, в частности метаболизм белка играет решающую роль в канцерогенезе опухолей, в т.ч. в случаях АРЩЖ. Например, около 10% пациентов с АРЩЖ имеют мутации EIF1AX, которые участвуют в регуляции синтеза белка [15]. Было установлено, что мутации EIF1AX могут сосуществовать с мутациями RAS и положительной обратной связью между белками RAS и EIF1AX, что усиливает экспрессию гена c-MYC [7]. Также можно было наблюдать молекулярные изменения сигнального пути Wnt, особенно при мутациях в гене  $\beta$ -катенина (CTNNB1), AXIN1 [15]. Изменения эпигенетически связанных генов, таких как комплекс SWI/SNF и связанные с ним группа генов, отвечающая за ремоделирование хроматина (ARID1A, SMARCB1, PBRM1), и гистоновые метилтрансферазы (KMT2A, KMT2C, KMT2D и SETD2), были обнаружены в 36 и 24% образцов АРЩЖ [2, 16–18].

В последнее время с появлением таргетной терапии знание молекулярных изменений у пациентов с АРЩЖ приобретает все большее значение в подходах к лечению. Данный факт был признан в последних рекомендациях ATA (American Thyroid Association) и ESMO (European Society for Medical Oncology), которые рекомендуют выполнять молекулярное тестирование всем пациентам с нерезектабельным АРЩЖ [2, 19].

Другой особенностью АРЩЖ является высокая доля связанных с опухолью макрофагов (TAM – tumor associated macrophages), которые играют важную роль в развитии и прогрессировании АРЩЖ, и может стать потенциальной мишенью для лекарственного лечения [20]. Среди TAM классически активированные макрофаги M1 (TAM1) ответственны за фагоцитоз в ответ на Т-хелперные цитокины 1-го типа [20]. Напротив, альтернативно активированные макрофаги M2 (TAM2) ответственны за иммуносупрессию и трофическую активность в ответ на Т-хелперные цитокины 2-го типа [21]. Повышенная плотность связанных с опухолью макрофагов коррелирует со снижением выживаемости, вероятно, из-за про-канцерогенных характеристик M2 макрофагов [21]. Исследования с использованием иммуноокрашивания продемонстрировали, что TAM присутствовали в АРЩЖ в различной степени в интервале от 22 до 95% [22]. В случае АРЩЖ определялась очень плотная сеть взаимосвязанных «разветвленных» TAM, которые могут выполнять метаболические и трофические функции через прямой контакт со злокачественными клетками. Однако эта сеть также наблюдается при других злокачественных новообразованиях,

которые метастазируют в ЩЖ, соответственно этот факт всегда должен учитываться при дифференциальной диагностике [22].

Совместное культивирование клеточных линий РЩЖ с TAM2 упрощало дедифференцировку, пролиферацию, миграцию и инвазию клеток АРЩЖ посредством активации пути Wnt/ $\beta$ -катенина путем секреции Wnt1 и Wnt3a [23], а также посредством секреции IGF (Insulin-like growth factor), который способствует метастазированию путем активации пути PI3K/АКТ/mTOR [23]. Исследование с включением 19 образцов АРЩЖ, оцененных с помощью автоматизированной оценки интенсивности реакции CD68 и CD163, подтвердило предполагаемую важность инфильтрации макрофагами. Инфильтрация макрофагами составила 17 и 23% для этих двух маркеров соответственно, и большинство образцов АРЩЖ показали низкий или умеренный уровень CD47, который физиологически связывается с сигнальным регуляторным белком  $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) на макрофагах и ингибирует фагоцитоз опухолевых клеток. С помощью антитела против CD47 фагоцитоз клеточных линий АРЩЖ макрофагами может быть индуцирован *in vitro* и в модели ксенотрансплантации [23].

При АРЩЖ высокая инфильтрация TAM в образцах опухоли приводит к изменению иммуносупрессивного иммунного микроокружения в 50% случаев с высокой экспрессией нескольких ингибирующих медиаторов иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-L1/PD-L2 (programmed death-ligand 1/2) TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) и др., которые, как известно, ингибируют цитотоксические функции CD8 Т-клеток [24]. Экспрессия PD-L1 была выявлена в 70% образцов АРЩЖ в доклиническом исследовании С.М. Schürch и соавт. [25]. В микроокружении опухоли PD-L1 может повышаться как в опухолевых клетках, так и в клетках иммунного микроокружения, таких как TAM в образцах АРЩЖ [27]. Более того, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках способна предсказывать ответ на иммунотерапию [26] и к тому же может быть индуцирована иммунным микроокружением, особенно Т-клетками и TAM, различными сигнальными путями, вследствие чего может приводить к различным ответам на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек. Следовательно, значение высокого уровня экспрессии PD-L1 в образцах АРЩЖ требует дополнительных исследований.

МикроРНК представляют собой одноцепочечные некодирующие РНК и регулируют экспрессию генов-мишеней, которая ассоциируется с опухолевой прогрессией различных опухолей [67–71]. Пониженная или повышенная регуляция микроРНК может влиять на прогрессирование опухоли. Имеются данные о нескольких микроРНК, обладающих способностью прогнозировать развитие опухоли при АРЩЖ. Было продемонстрировано, что микроРНК-146a/b, микроРНК-221/222 и кластерная микроРНК-17-92, микроРНК-200, семейство микроРНК-30 и семейство let-7 играют важную роль в пролиферации клеток и, как следствие, в инициации и метастазировании АРЩЖ. Данные функции осуществлялись путем воздействия на различные молекулы, такие как PTEN (микроРНК-146a/b, кластерная микроРНК-17-92), p27kip1 (микроРНК-221/222), p53 (микроРНК-146a/b, микроРНК-200 семейство), Veclin1 (белок, способствующий аутофагии, семейство микроРНК-30) и RAS (семейство let-7) [71–72].

Исследования выявили механизмы участия микроРНК в прогрессировании АРЩЖ. Повышенная регуляция микроРНК-195 подавляла прогрессирование анапластической карциномы ЩЖ, воздействуя на VEGF (vascular endothelial growth factor) и p53 [73–74]. Повышенная регуляция микроРНК-34b, микроРНК-205 и микроРНК-126 снижала рост опухоли путем подавления ангио-

генеза, путем снижения уровня VEGF и апоптоза при анапластической карциноме ЩЖ [75–76]. Следовательно, исследования роли микроРНК в АРЩЖ могли бы предоставить потенциально полезную информацию для разработки терапевтических подходов к лечению АРЩЖ.

## Современные лечебные подходы

### Хирургическое лечение

При резектабельных опухолях целесообразно выполнить операцию с целью достижения полной макроскопической резекции опухоли и получения микроскопически чистых границ резекции [28–29]. Полная резекция была определена как хороший прогностический фактор в нескольких отчетах о клинических случаях [30]. P. I. Naigh и соавт. продемонстрировали, что у пациентов, которым была проведена операция в пределах здоровых тканей, медиана выживаемости составила 43 месяца по сравнению с 3 месяцами у пациентов, которым выполнить такую операцию не удалось ( $p=0,002$ ). Многие опухоли имеют слишком большие размеры, чтобы их можно было полностью удалить хирургическим путем. Тем не менее циторедуктивное удаление (т.е. удаление как можно большей части опухолевой массы для уменьшения давления на дыхательные пути, но без лечебных целей) улучшает продолжительность жизни, особенно в сочетании с другими видами лечения [31]. Местные методы лечения, такие как эндотрахеальное лазерное иссечение и установка эндотрахеального стента, могут выполняться для уменьшения местных обструкций из-за компрессии, вызванной опухолью или интратрахеальной инвазии [32]. Трахеостомия выполняется пациентам, которые подвержены риску обструкции дыхательных путей [32].

Хотя ЛТ (стандартный или гиперфракционный режим) может дать существенные преимущества в отношении местного контроля заболевания, в сочетании с хирургическим лечением и химиотерапией она может продлить продолжительность жизни у некоторых пациентов с АРЩЖ [33].

### Химиотерапия и ЛТ

Что касается химиотерапии, наиболее эффективными классами агентов при АРЩЖ являются таксаны (паклитаксел или доцетаксел), антрациклины (доксорубин) и препараты платины (цисплатин или карбоплатин). Доксорубин был ключевым препаратом в лечении АРЩЖ, однако этот препарат не может обеспечить более 20% ответа у пациентов с поздней стадией (стадия IV) [34]. Доксорубин в сочетании с препаратами платины либо блеомицином показали более высокую эффективность, но при этом уступая таксанам в монорежиме. В исследовании II фазы у 10 из 19 пациентов с АРЩЖ отмечался ответ на паклитаксел (частота ответа 53%), включая 1 пациента, у которого был полный ответ, и у 9 пациентов, у которых был частичный ответ (ЧО) [35].

Например, R. L. Foote и соавт. сообщили о медиане выживаемости в 60 месяцев (общая выживаемость через 1 и 2 года составляет 70 и 60% соответственно) после химиолучевого режима, сочетающего ЛТ и комбинацию доцетаксел+доксорубин [36]. Было обнаружено, что пациенты, получающиеся «трехмодальной» терапии (хирургия, ЛТ и химиотерапия), имеют более длительную общую выживаемость до 22 месяцев по сравнению с 6,5 месяца у пациентов, получающих двойную терапию ЛТ с химиотерапией [37].

Если опухоль считается резектабельной, то операция проводится незамедлительно с последующей ЛТ примерно через

2–4 недели после операции. У пациента с нерезектабельной первичной опухолью без признаков отдаленных метастазов может быть рассмотрена ЛТ ( $\geq 60$  Гр) с адьювантной системной химиотерапией [38, 39].

### Таргетная терапия

Получение данных о геномном профиле АРЩЖ позволило эффективно применять таргетную терапию, в которой ведущую роль играют ингибиторы тирозинкиназы (TKI – tyrosine kinase inhibitor). Участие TKI в различных регуляторных процессах неограниченно, а именно участие в трансмембранной и внутриклеточной передаче сигналов. Установлено, что aberrантная активация TKI играет важную роль в развитии и прогрессировании АРЩЖ [40].

Мутация BRAFV600E, мутации TP53 повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – epidermal growth factor receptor) и повышенная секреция VEGF, а также aberrантная активация пути RAS–RAF–MAPK, как известно, являются важными факторами инициации и развития АРЩЖ. Эти процессы являются основой для разработки новых терапевтических подходов с использованием множественных TKI для подавления VEGF – опосредованной или EGFR-опосредованной пролиферации и преодоления нарушений апоптоза, например дефектов в сигнале ядерного фактора-kB – NF-kB, p53 и BCL-2) и, следовательно, снижения метастатического потенциала АРЩЖ [46]. Они включают нацеливание на EGFR, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR – fibroblast growth factor receptors), фактор роста эндотелия сосудов (VEGFR – receptors for vascular endothelial growth factor vascular endothelial growth factor), c-kit, рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR – Platelet-derived growth factor receptors), RET и последующие мишени, такие как BRAF, MEK и mTOR.

Сорафениб, ингибитор мультикиназ, нацеленный на VEGFR), PDGFR и BRAF [41]. S. Kim и соавт. показали, что сорафениб ингибирует ангиогенез и рост опухоли АРЩЖ в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [43]. Однако клинические испытания не продемонстрировали явной эффективности. Ни один из пациентов с АРЩЖ не достиг полного ответа, 10% пациентов достигли ЧО, а медиана общей выживаемости пациентов составляла от 1,9 до 2,8 месяца [41]. Также было показано, что для достаточного ингибирования роста клеток АРЩЖ требовалась высокая доза сорафениба [43]. С другой стороны, исследование *in vitro* показало, что низкая доза сорафениба может снижать жизнеспособность клеток и фосфорилирование MEK в клетках анапластической карциномы ЩЖ с мутациями BRAFV600E [44]. Это может указывать на то, что сорафениб может быть эффективен для лечения АРЩЖ с мутацией BRAFV600E. Системная терапия мутаций BRAFV600E обычно проводится комбинацией ингибиторов BRAF и MEK (дабрафениб и траметиниб) или только ингибитором мультикиназ BRAF (вемурафениб), оба из которых показали эффективность у пациентов с АРЩЖ [45].

Комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK, одобренная FDA (Food and Drug Administration), с дабрафенибом и траметинибом должна быть первой линией лечения у пациентов с BRAFV600E АРЩЖ. Дабрафениб, селективный мутантный ингибитор киназы BRAF, обычно используемый при лечении меланомы, показал хорошие результаты у 14 пациентов с метастатическим мутантным BRAFV600E с папиллярным РЩЖ [42]. Аналогичный положительный ответ был зарегистрирован в открытом исследовании фазы II комбинированного режима

(дабрафениб и траметиниб) среди 16 пациентов с АРЩЖ с мутацией BRAFV600E, с общим уровнем ответа 69% и общей выживаемостью 80% через 12 месяцев [42]. Считается, что комбинированная лекарственная терапия приводит к большей клинической эффективности, чем один дабрафениб, за счет вертикального ингибирования пути RAF/MAP/ERK и смягчения потенциальных механизмов устойчивости.

Гефитиниб является ингибитором EGFR, который оказывает ингибирующее действие как на аутофосфорилирование, так и на последующую передачу сигналов, конкурируя с аденозинтрифосфатом (АТФ) за каталитический домен EGFR и приводит к апоптозу в клетках с мутацией гена EGFR [47]. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что высокая экспрессия EGFR была обнаружена в клетках АРЩЖ. Гефитиниб ингибировал клеточную пролиферацию и рост злокачественных клеток АРЩЖ у мышей [47]. Гефитиниб был впервые протестирован в качестве средства таргетной терапии, но ни один из пациентов не достиг полного/ЧО [48].

Иматиниб является ингибитором белка слияния BCR-ABL, PDGFR и c-kit. A. Podtcheko и соавт. показали, что иматиниб ингибирует клеточный рост анапластических раковых клеток с мутированным или неопределенным p53 *in vitro* путем ингибирования ABL-киназы [49-51]. Следовательно, иматиниб был протестирован у пациентов с АРЩЖ, имеющих сверхэкспрессию PDGFR. По результатам исследования 25% пациентов достигли ЧО, в то время как 0% пациентов достигли полного ответа и 45% пациентов имели 6-месячную общую выживаемость [52].

Точно так же пазопаниб, нацеленный на VEGFR, PDGFR и c-kit, был изучен в клинических испытаниях фазы II на 15 пациентах с АРЩЖ. Ответов по RECIST не было, а средняя общая выживаемость составила 111 дней [53]. Ленватиниб, низкомолекулярный ингибитор VEGFR, в настоящее время одобрен FDA для лечения ДРЩЖ. Его использование для лечения пациентов с АРЩЖ оценивалось в международном клиническом исследовании фазы II с участием 51 пациента, 17 из которых имели АРЩЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 месяца, а средняя общая выживаемость – 10,6 месяца [54].

Акситиниб является селективным ингибитором VEGFR с АТФ-конкурентным ингибированием, подобным пазопанибу, и сообщалось, что его эффективность в отношении VEGFR выше, чем у пазопаниба [55]. Акситиниб был протестирован в случаях метастатического РЩЖ, включая двух пациентов с АРЩЖ. У одного пациента с АРЩЖ был достигнут ЧО, хотя у другого наблюдалось прогрессирование заболевания [55].

Сунитиниб является ингибитором VEGFR, PDGFR и c-kit. Ингибирование VEGFR и PDGFR сунитинибом приводит к уменьшению васкуляризации злокачественной опухоли и апоптозу раковых клеток [56]. Кроме того, ингибирование c-kit сунитинибом используется для лечения опухолей стромальных клеток желудочно-кишечного тракта [56]. T. Di Desidero и соавт. показали, что сунитиниб обладает антипролиферативной и проапоптотической активностью в клетках АРЩЖ модели ксенотрансплантата путем ингибирования фосфорилирования AKT и ERK1/2 и посредством подавления циклина-D1 [56]. В клиническом исследовании с включением пациентов полный или ЧО составили 0%, а медиана общей выживаемости составила 5,7 месяца.

Мутации слияния NTRK редко определяются при РЩЖ [57]. Ларотректиниб, высокоселективный ингибитор TRKA, TRKB и TRKC, одобрен FDA для лечения солидных опухолей слиянием NTRK [58, 59]. Энтректиниб, другой селективный ингибитор TRKA, TRKB и TRKC, также ингибирует тирозинкиназы ALK и ROS1 и, как было показано, проникает через гематоэнцефалический

барьер, что делает его терапевтической мишенью для пациентов с метастазами в мозг от NTRK, ROS1 или слияния ALK [60, 61]. Оба препарата показали определенные перспективы в клинических испытаниях фаз I и II у пациентов с различными видами рака [62], включая небольшую часть (9%) пациентов с РЩЖ [63].

Мутации рапамицина (mTOR) являются распространенной генетической мутацией при злокачественных опухолях человека. mTOR регулирует клеточные функции, включая пролиферацию, рост, метаболизм [64]. Мутации mTOR связаны с некоторыми видами РЩЖ, включая АРЩЖ [65]. Эверолимус, ингибитор mTOR, одобренный FDA, в ходе нескольких клинических испытаний фазы II показал свою эффективность в исследовании фазы II эверолимуса среди 50, что дало многообещающие результаты в группе АРЩЖ, увеличивая выживаемость без прогрессирования до 17,9 месяца [65,66].

### Иммунотерапия

За последние несколько лет использование иммунотерапии произвело революцию в области противоопухолевой терапии. Ингибиторы PD-1 были использованы для лечения многих злокачественных новообразований, таких как меланома, немелкоклеточный рак легких и почечноклеточный рак. Вследствие их эффективности при подавлении роста опухоли и индуцированию апоптоза опухолевой клетки, FDA одобрило использование ингибиторов PD-1, таких как пембролизумаб для меланомы и ниволумаб для немелкоклеточного рака легких [86]. До октября 2018 г. FDA одобрила 7 препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые могут быть использованы для лечения злокачественных новообразований, что основано на результатах соответствующих клинических испытаний и приносит надежды на лечение пациентов с АРЩЖ.

PD-L1 был предложен в качестве прогностического биомаркера ответа на иммунотерапию при нескольких видах рака. Как описано выше, PD-L1 часто экспрессируется на опухолевых клетках АРЩЖ, что указывает на новые возможности лечения этой злокачественной опухоли с помощью иммунотерапии [26, 79]. Одним из первых препаратов из группы иммунотерапии у пациентов с АРЩЖ был изучен спартализумаб [26]. Частота ответов составила 19% (наблюдалось 5 ЧО и 3 полных ответов). Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 5,9 месяца, при этом 40% пациентов прожили один год. Выживаемость без прогрессирования составила 1,7 месяца, при этом у пациентов с экспрессией PD-L1<1% медиана OS составляла 1,6 месяца, и в этой группе не было ответов. У пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% и ≥50% медиана общей выживаемости не была достигнута, а общая частота ответов составила 18% (2/11) и 35% (6/17) соответственно. Самая высокая частота ответа наблюдалась в подгруппе пациентов с PD-L1>50% (6/17; 35%). Следует отметить, что спартализумаб не одобрен FDA и не доступен в продаже. В исследовании S. Lebourneux и соавт. оценивалось применение пембролизумаба при редких злокачественных новообразованиях во Франции и включало когорту из 16 пациентов с АРЩЖ. Частота ответов составила 25% при медиане продолжительности ответа 7,3 месяца [80]. Эти результаты отличаются от результатов исследования II фазы пембролизумаба в сочетании с химиолучевой терапией в качестве начального лечения, в котором приняли участие только 3 пациента, поскольку все 3 пациента умерли в течение шести месяцев [77–78]. Можно было бы выдвинуть гипотезу о том, что применение иммунотерапии была бы более эффективной без одновременной ЛТ, но для оценки наиболее выгодной комбинации требуются дополнительные исследования.

Несмотря на свою эффективность, использование иммунотерапии показывает хорошие результаты в небольшой группе пациентов. Поэтому были разработаны комбинированные стратегии. В рамках исследования II фазы изучалось применение комбинации с включением атезолизумаба с вемурафенибом или кобиметинибом у пациентов с мутацией BRAF (когорта 1), отдельно с кобиметинибом у пациентов с мутациями RAS и NF1 (когорта 2) и бевацизумабом у пациентов без мутации (когорта 3) [81]. Медиана общей выживаемости не была достигнута в когорте 1, во 2-й когорте составила 18,23 и 6,21 месяца в 3-й когорте. Частота ответов составила 71% в когорте 1 и 7% в когорте 2. Таким образом, комбинация иммунотерапии с таргетной терапией у пациентов с АРЩЖ с молекулярными изменениями является многообещающей. В ретроспективном исследовании S. Dierks и соавт. проанализировали данные 6 пациентов с метастатическим АРЩЖ, получавших ингибиторы мультикиназы (ленватиниб) и иммунотерапию (пембролизумаб), и показали у 66% пациентов полную ремиссию (4/6), у 16% пациентов – стабилизацию заболевания (1/6) и 16% – прогрессирование заболевания (1/6). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,8 месяца, а медиана общей выживаемости – 17,3 месяца [82].

Эти оптимистичные данные могут привести к систематическому скринингу статуса PD-L1. Однако сначала будет необходимы исследования относительно показателя экспрессии PD-L1 в АРЩЖ, показывающего наилучший результат в лечении. Также стоит отметить, что иммунное микроокружение АРЩЖ является иммуносупрессивной средой. Соответственно для повышения эффективности результатов лечения необходимы исследования с включением комбинаций иммунотерапии с таргетными препаратами.

## Заключение

Таким образом, понимание специфического для опухоли мутационного ландшафта не только поможет в разработке индивидуального плана лечения, но и проложит путь к разработке новых терапевтических средств. Несомненно, оценка клеточных, геномных и молекулярных данных имеет решающее значение для разработки более эффективных диагностических и терапевтических подходов к этому заболеванию. Включение таких усилий может помочь лучше справиться с этим смертельным злокачественным новообразованием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer. J. Clin.* 2019;69(1):7–34.
2. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31:337–86. Doi: 10.1089/thy.2020.0944.
3. Simões-Pereira J., Capitão R., Lambert E., Leite V. Anaplastic Thyroid Cancer: Clinical Picture of the Last Two Decades at a Single Oncology Referral Centre and Novel Therapeutic Options. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1188. Doi: 10.3390/cancers11081188.
4. Onoda N., Sugitani I., Ito K., et al. Evaluation of the 8th Edition TNM Classification for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Cancers.* 2020;12:552. Doi: 10.3390/cancers12030552.
5. Glaser S.M., et al. Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck.* 2016;38(Suppl. 1):E2083–90. Doi: 10.1002/hed.24384.
6. Xu B., Fuchs T., Dogan S. et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid.* 2020;30:1505–17. Doi: 10.1089/thy.2020.0086.
7. Landa I., Ibrahimipasic T., Boucai L., et al. Genomic and Transcriptomic Hallmarks of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *J. Clin. Invest.* 2016;126:1052–66. Doi: 10.1172/JCI185271.
8. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:3059–68. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
9. Romei C., Tacito A., Molinaro E., et al. Clinical, Pathological and Genetic Features of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: A Single Institute Experience. *Oncol. Lett.* 2018;15:9174–82. Doi: 10.3892/ol.2018.8470.
10. Capdevila J., Mayor R., Mancuso F.M., et al. Early Evolutionary Divergence between Papillary and Anaplastic Thyroid Cancers. *Ann. Oncol.* 2018;29:1454–60. Doi: 10.1093/annonc/ndy123.
11. Ngo T.N.M., Le T.T.B., Le T., et al. Primary Versus Secondary Anaplastic Thyroid Carcinoma: Perspectives from Multi-Institutional and Population-Level Data. *Endocr. Pathol.* 2021;32:489–500. Doi: 10.1007/s12022-021-09692-z.
12. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., et al. Evaluation of Overall Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000–2019. *JAMA. Oncol.* 2020;6:1397. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
13. Yoo S.-K., Song Y.S., Lee E.K., et al. Integrative Analysis of Genomic and Transcriptomic Characteristics Associated with Progression of Aggressive Thyroid Cancer. *Nat. Commun.* 2019;10:2764. doi: 10.1038/s41467-019-10680-5.
14. Yakushina V.D., Lerner L.V., Lavrov A.V. Gene Fusions in Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018;28:158–167. doi: 10.1089/thy.2017.0318.
15. Prete A., Matrone A., Gambale C., et al. Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: Insights into Genomics, Microenvironment and New Drugs. *Cancers.* 2021;13:3200. Doi: 10.3390/cancers13133200.
16. Ravi N., Yang M., Gretarsson S., et al. Identification of Targetable Lesions in Anaplastic Thyroid Cancer by Genome Profiling. *Cancers.* 2019;11:402. Doi: 10.3390/cancers11030402.
17. Rocha M.L., Schmid K.W., Czapiewski P. The Prevalence of DNA Microsatellite Instability in Anaplastic Thyroid Carcinoma—Systematic Review and Discussion of Current Therapeutic Options. *Contemp. Oncol.* 2021;25:213–23. Doi: 10.5114/wo.2021.110052.
18. Wong K.S., Lorch J.H., Alexander E.K., et al. Clinicopathologic Features of Mismatch Repair-Deficient Anaplastic Thyroid Carcinomas. *Thyroid.* 2019;29:666–73. Doi: 10.1089/thy.2018.0716.
19. Filetti S., Durante C., Hartl D., et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* 2019;30:1856–83. Doi: 10.1093/annonc/mdz400.
20. Ryder M., Ghossein R.A., Ricarte-Filho J.C., et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008;15:1069–74.
21. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol.* 2003;73:209–12.
22. Jung K.Y., et al. Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates. *J. Pathol. Transl Med.* 2015;49:318–24.
23. Lv J., Feng Z.-P., Chen F.-K., et al. M2-like Tumor-Associated Macrophages-Secreted Wnt1 and Wnt3a Promotes Dedifferentiation and Metastasis via Activating  $\beta$ -Catenin Pathway in Thyroid Cancer. *Mol. Carcinog.* 2021;60:25–37. Doi: 10.1002/mc.23268.
24. Pozdeyev N., Gay L.M., Sokol E.S., et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:3059–68. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
25. Schürch C.M., Roelli M.A., Forster S., et al. Targeting CD47 in Anaplastic Thyroid Carcinoma Enhances Tumor Phagocytosis by Macrophages and Is

- a Promising Therapeutic Strategy. *Thyroid*. 2019;29:979–92. Doi: 10.1089/thy.2018.0555.
26. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T., et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:2620–7. Doi: 10.1200/JCO.19.02727.
  27. Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y., et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:2863–73. Doi: 10.1210/jc.2015-4227.
  28. Pierie J.P., Muzikansky A., Gaz R.D., et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9:57–64. Doi: 10.1245/aso.2002.9.1.57.
  29. Goffredo P., Thomas S.M., Adam M.A., et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:4166–74. Doi: 10.1245/s10434-015-4742-6.
  30. Smallridge R.C., et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:1104–39. Doi: 10.1089/thy.2012.0302.
  31. Ribechini A., et al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 2006;29:131–5.
  32. Holting T., Meybier H., Buhr H. Problems of tracheotomy in locally invasive anaplastic thyroid cancer [German]. *Langenbecks Arch. Chir.* 1989;374:72–6.
  33. Haigh P.I., et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*. 2001;91:2335–42.
  34. Shimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D., et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;56:2155–60.
  35. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587–94. Doi: 10.1089/thy.2000.10.587.
  36. Foote R.L., Molina J.R., Kasperbauer J.L., et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid*. 2011;21(1):25–30. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0220>.
  37. Rao S.N., Zafereo M., Dadu R., et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(5):672–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0395>.
  38. Nachalon Y., et al. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;141(12):1128–32. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2332>.
  39. Bhatta A., Rao A., Ang K.K., et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck*. 2010;32(7):829–36. <https://doi.org/10.1002/hed.21257>.
  40. Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(1):79–87. Wang J.R., Zafereo M.E., Dadu R., et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF(V600E)-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(8):1036–43. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0133>.
  41. Ito Y., Onoda N., Ito K.I., et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(9):1142–8. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0621>.
  42. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., et al. Trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-Mutant anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:7–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6785>.
  43. Kim S., Yazici Y.D., Calzada G., et al. Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice. *Mol. Cancer Ther.* 2007;6:1785–92.
  44. Ishihara S., Onoda N., Noda S., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int. J. Oncol.* 2019;55:1069–76. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4881>.
  45. Ljubas J., Ovesen T., Rusan M. A systematic review of phase II targeted therapy clinical trials in anaplastic thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7). <https://doi.org/10.3390/cancers11070943>.
  46. Falchook G.S., Millward M., Hong D., et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(1):71–7. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0123>.
  47. Wakeling A.E., Guy S.P., Woodburn J.R., et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res.* 2002;62:5749–54.
  48. Nobuhara Y., Onoda N., Yamashita Y., et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. *Br. J. Cancer*. 2005;92:1110–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.660246>.
  49. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J., et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1031–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104053441401>.
  50. Krystal G.W., Honsawek S., Litz J., Buchdunger E. The selective tyrosine kinase inhibitor ST1571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin. Cancer Res.* 2000;6:3319–26.
  51. Podtcheko A., Ohtsuru A., Tsuda S., et al. The selective tyrosine kinase inhibitor, ST1571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1889–96. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021230>.
  52. Ha H.T., Lee J.S., Urba S., et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:975–80. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0057>.
  53. Bible K.C., Suman V.J., Menefee M.E., et al. A multi-institutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:3179–84.
  54. Takahashi S., Kiyota N., Yamazaki T., et al. A phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol.* 2019;15(7):717–26. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557>.
  55. Cohen E.E., Tortorici M., Kim S., et al. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014;74:1261–70. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2604-8>.
  56. Di Desidero T., Fioravanti A., Orlandi P., et al. Antiproliferative and proapoptotic activity of sunitinib on endothelial and anaplastic thyroid cancer cells via inhibition of Akt and ERK1/2 phosphorylation and by down-regulation of cyclin-D1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:E1465–73. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1364>.
  57. Cabanillas M.E., Ryder M., Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr. Rev.* 2019;40(6):1573–604. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00007>.
  58. Federman N., McDermott R. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2019;12:1–9. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1661775>.
  59. Saleh K., Khalifeh-Saleh N., Kourie H.R. TRK inhibitors: toward an era of agnostic targeted therapies in oncology. *Pharmacogenomics*. 2019;20(13):927–9. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0064>.
  60. Demetri G.D., Paz-Ares L., Farago A.F., et al. LBA4Efficacy 82. and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Ann. Oncol.* 2019;29(Suppl. 9). <https://doi.org/10.1093/annonc/83.mdy483.003>.

61. Kheder E.S., Hong D.S. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(23):5807–14. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1156>.
62. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(8):731–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
63. Liu J., Song X., Xue S., et al. "Vorinostat Enhance TRAIL-Induced Apoptosis Via DR5 in Anaplastic Thyroid Cancer Cells," 2015 7th International Conference on Information Technology in Medicine and Education (ITME), Huangshan, China, 2015. P. 302–6. <http://doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/ITME.2015.56>.
64. Cha H.Y., Lee B.S., Kang S., et al. Valproic acid sensitizes TRAIL-resistant anaplastic thyroid carcinoma cells to apoptotic cell death. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(Suppl. 3):S716–24.
65. Borbone E., Berlingieri M., De Bellis F., et al. Histone deacetylase inhibitors induce thyroid cancer-specific apoptosis through proteasome-dependent inhibition of TRAIL degradation. *Oncogene.* 2010;29(1):105–16.
66. Mamoori A., Gopalan V., Lam A.K. Role of miR-193a in cancer: complexity and factors control the pattern of its expression. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2018;18:618–28. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180308105727>.
67. Amin M., Islam F., Gopalan V., Lam A.K. Detection and quantification of MicroRNAs in esophageal adenocarcinoma. *Methods Mol. Biol.* 2018;1756:257–68. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7734-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7734-5_22).
68. Gopalan V., Ebrahimi F., Islam F., et al. Tumour suppressor properties of miR-15a and its regulatory effects on BCL2 and SOX2 proteins in colorectal carcinomas. *Exp. Cell. Res.* 2018;370:245–53. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.025>.
69. Han L., Cui D., Li B., et al. MicroRNA-338-5p reverses chemoresistance and inhibits invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells by targeting Id-1. *Cancer Sci.* 2019;110:3677–88. <https://doi.org/10.1111/cas.14220>.
70. Mamoori A., Wahab R., Vider J., et al. The tumour suppressor effects and regulation of cancer stem cells by macrophage migration inhibitory factor targeted miR-451 in colon cancer. *Gene.* 2019;697:165–74. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.046>.
71. Islam F., Gopalan V., Lam A.K. Roles of MicroRNAs in esophageal squamous cell carcinoma pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2020;2129:241–57. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0377-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0377-2_18).
72. Luo Y., Xiong W., Dong S., et al. MicroRNA-146a promotes the proliferation of rat vascular smooth muscle cells by downregulating p53 signaling. *Mol. Med. Rep.* 2017;16:6940–5. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7477>.
73. Ramirez-Moya J., Wert-Lamas L., Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene.* 2018;37:3369–83. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0088-9>.
74. Maroof H., Irani S., Arianna A., et al. Interactions of Vascular Endothelial Growth Factor and p53 with miR-195 in Thyroid Carcinoma: Possible Therapeutic Targets in Aggressive Thyroid Cancers. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2019;19: 561–70. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180628154727>.
75. Vosgha H., Ariana A., Smith R.A., Lam A.K. miR-205 targets angiogenesis and EMT concurrently in anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 2018;25:323–37. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0497>.
76. Maroof H., Islam F., Dong L., et al. Liposomal Delivery of miR-34b-5p Induced Cancer Cell Death in Thyroid Carcinoma. *Cells.* 2018;7:265. <https://doi.org/10.3390/cells7120265>.
77. Naoum G.E., Morkos M., Kim B., Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol. Cancer.* 2018;17:51. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0786-0>.
78. Chintakuntlawar A.V., Rumilla K.M., Smith C.Y., et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid Cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(6):1943–50.
79. Adam P., Kircher S., Sbierra I., et al. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front. Endocrinol.* 2021;12:712107. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.712107>.
80. Leboulleux S., Godbert Y., Penel N., et al. Benefits of Pembrolizumab in Progressive Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer: Results of the AcSé Pembrolizumab Study from Unicancer. *J. Clin. Oncol.* 2021;39:6082.
81. Cabanillas M.E., Dadu R., Ferrarotto R., Liu S., Fellman B.M., Gross N.D., Gule-Monroe M., Lu C., Grosu H., Williams M.D., et al. Atezolizumab Combinations with Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC). *J. Clin. Oncol.* 2020;38:6514. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6514](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6514).
82. Dierks C., Seufert J., Aumann K., et al. The Lenvatinib/Pembrolizumab Combination Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2021;31:1076–85. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0322>.

Поступила 09.05.21

Получены положительные рецензии 20.10.22

Принята в печать 25.01.23

Received 09.05.21

Positive reviews received 20.10.22

Accepted 25.01.23

**Вклад авторов:** К.А. Ганина — написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи. А.А. Махонин — научное редактирование статьи, научное консультирование. Т.Ю. Владимирова — обзор публикаций по теме статьи.

**Contribution of the authors:** C.A. Ganina — writing the text of the article, review of publications on the topic of the article. A.A. Mahonin — scientific editing of the article; scientific consulting. T.Ju. Vladimirova — review of publications on the topic of the article.

#### Информация об авторах:

Ганина Кристина Алексеевна — ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: kristga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>.

Махонин Александр Александрович — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии И.Б. Солдатова. ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, заведующий отделением опухоли головы, шеи ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия; e-mail: Mahonin1968@gmail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>.

Владимирова Татьяна Юльевна — к.м.н., заведующая кафедрой оториноларингологии И.Б. Солдатова. ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; e-mail: vladimirvalor@yandex.ru.

#### Information about the authors:

Christina Alexeyevna Ganina — Resident, Department of Oncology, FSBEI HE Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia; e-mail: kristga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>.

Alexander Alexandrovich Mahonin — MD, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the I.B. Soldatov Department of Otorhinolaryngology, FSBEI HE Samara State Medical University; Head of the Department of Head and Neck Tumors, FBHI Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; e-mail: Mahonin1968@gmail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>.

Tatiana Yulievna Vladimirova — MD, Candidate of Medical Sciences, Head of the I.B. Soldatov Department of Otorhinolaryngology, FSBEI HE Samara State Medical University, Samara, Russia; e-mail: vladimirvalor@yandex.ru.



## История кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и военнополовой хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. К 80-летию кафедры

А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Кафедра госпитальной хирургии была открыта в 1942 г. Это был тяжелейший период Великой Отечественной войны, Ленинград находился в блокаде. Необходимость организации специальной кафедры была связана с нуждами военного времени, требовавшими от врачей знания военно-полевой хирургии. В течение года вновь организованную кафедру возглавлял профессор В.В. Лавров, затем до самого окончания войны – доцент Д.А. Кремшевский. Научно-практическая деятельность коллектива кафедры в различные периоды была весьма разнообразной и во многом определялась научными интересами ее руководителей.

С 1945 по 1956 г. кафедрой заведовал профессор Иван Дмитриевич Аникин (1887–1978). Основное внимание в это время уделялось вопросам диагностики и лечения заболеваний и травм органов брюшной полости, облитерирующим заболеваниям сосудов нижних конечностей, нагноительным заболеваниям легких, термическим поражениям.

В 1956–1958 гг. под руководством профессора Александра Андреевича Русанова (1909–1983) коллектив кафедры активно разрабатывал проблемы хирургической гастроэнтерологии, включая лечение язвенной болезни, патологии желчевыводящей системы, опухолей органов пищеварительного тракта.

С 1958 по 1960 г. обязанности заведующего кафедрой исполняла доцент А.Д. Картавова. В течение этих лет успешно развивались научные направления, заложенные И.Д. Аникиным и А.А. Русановым.

С 1960 по 1972 г. кафедру возглавлял профессор Максим Семенович Григорьев (1903–1973) – видный советский кардиохирург. В клинике получила развитие хирургия врожденных и приобретенных пороков сердца. Но основным направлением научно-практической деятельности коллектива кафедры оставалось хирургическое лечение пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей и гастродуоденальными кровотечениями. Велась поиски наиболее простых и точных методов определения тяжести кровопотери, позволяющих определить рациональную дифференцированную хирургическую тактику лечения больных. Разработанные в те годы показания к хирургическому лечению пациентов остаются актуальными и на сегодняшний день.

С 1972 по 1991 г. кафедрой руководил доцент, в последующем ставший доктором медицинских наук и профессором Лев Николаевич Камардин (1929–1991) – ученик Е.С. Драчинской. В практику хирургов кафедры и клиники начали активно внедряться диагностика и лечение больших опухолями и нагноительными заболеваниями легких, а также щитовидной железы (ЩЖ). Решению проблем тиреоидной хирургии способствовало тесное научно-практическое сотрудничество кафедры и эндокринологической службы города. В этот же период (с 1973 г.) начали внедряться новые по тому времени методы лабораторной и инструментальной диагностики патологии ЩЖ и околощитовидной железы (ОЩЖ). Сотрудники

кафедры стали принимать активное участие в проведении конференций, съездов и симпозиумов по хирургической эндокринологии в СССР.

В 1991 г. заведующим кафедрой госпитальной хирургии был избран ученик профессора Л.Н. Камардина, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Филиппович Романчишен. Под его руководством коллектив кафедры продолжил активную разработку проблем хирургической эндокринологии, существенно расширил круг научно-практических интересов клиники. Новыми направлениями организации работы стали:

- создание Санкт-Петербургского Центра хирургии органов эндокринной системы (Приказ Комитета по здравоохранению города №142 от 08.04.1996);
  - хирургическое лечение болезней эндокринной системы у детей и подростков;
  - применение открытых, лапароскопических и роботических операций при хирургических заболеваниях ЩЖ и надпочечников;
  - обоснование показаний и осуществление хирургического лечения больных первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом, миастенией;
  - диагностика и хирургическое лечение больных множественными эндокринными неоплазиями;
  - топографо-анатомическое обоснование безопасности операций на ЩЖ, ОЩЖ и метастатическом поражении лимфатических коллекторов шеи;
  - расширение научно-практических связей с отечественными и начало сотрудничества с зарубежными (американскими, французскими, итальянскими, немецкими, японскими, корейскими и др.) эндокринными хирургами и онкологами;
  - равноправное участие на коллегиальной основе в работе Европейской, Американской, Азиатской ассоциаций эндокринных хирургов, Интернациональной, ЕвроАзиатской, Российской ассоциаций онкологов по изучению опухолей головы и шеи по выработке стандартов диагностики и хирургического лечения больных опухолями ЩЖ, ОЩЖ, надпочечников, нейроэндокринными опухолями поджелудочной и вилочковой желез. Активное участие в создании и внедрении в практику отечественных стандартов через решения Российских эндокринных и онкологических съездов.
  - организация и проведение интернациональных симпозиумов, семинаров, конгрессов (Российско-Итальянский хирургический конгресс, Интернациональный курс усовершенствования онкологов по изучению опухолей головы и шеи) эндокринных, абдоминальных, торакальных хирургов, анестезиологов и онкологов;
  - регулярное участие с лекциями, докладами, презентациями в международных собраниях эндокринных хирургов и онкологов на протяжении двух последних десятилетий.
- Параллельно с разработкой проблем хирургической эндокринологии, коллектив кафедры продолжил развитие целого

ряда актуальных направлений современной хирургии: диагностики и хирургического лечения осложненных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, болезней оперированного желудка, патологии органов желчевыводящей системы, опухолей пищевода, желудка, толстой кишки, панкреатодуоденальной зоны. Научные достижения в данной области снискали заслуженный интерес и уважение не только российских, но и иностранных специалистов. Руководитель кафедры был избран членом Европейской, Российской, Азиатской ассоциаций эндокринных хирургов, Российской и Интернациональной ассоциаций по изучению опухолей головы и шеи, действительным членом Петровской академии наук, Американской, Сербской, Итальянской академий.

С 1997 г. на кафедре активно развивалась эндовидеохирургия органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Сотрудники кафедры выполняли лапароскопические вмешательства при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и брюшной стенки с использованием синтетических материалов, разрабатывались современные малотравматичные методики хирургического лечения заболеваний печени и желчевыводящей системы, надпочечников, желудка, тонкой и толстой кишки.

Клиническими базами кафедры являлись третье хирургическое отделение Мариинской больницы, Клиническая больница №122, НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, городская больница №26, ВЦЭРМ МЧС им А.М. Никифорова.

За последние 10 лет опубликовано более 200 работ, из них 15 монографий. В ходе совместной работы с ведущими хирургическими клиниками, вузами, научноисследовательскими институтами Москвы и Санкт-Петербурга выпущены руководства «Госпитальная хирургия» и «Хирургическая эндокринология». В 2009–2019 гг. вышли в свет монографии профессора А.Ф. Романчишена и коллектива кафедры (К.В. Вабалайте, И.В.

Карпатского, З.С. Матвеевой и др.), посвященных хирургии ЩЖ и ОЩЖ.

На протяжении многих лет кафедра госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета являлась не только широко известной своей научнопрактической деятельностью, но и центром подготовки высококвалифицированных специалистов. На базах кафедры проходили повышение квалификации хирурги из различных регионов России, ближнего и дальнего зарубежья, получали первичную специализацию в ординатуре, интернатуре и аспирантуре молодые врачи. В течение последних 10 лет сотрудниками кафедры были подготовлены и защищены 4 докторских и 10 кандидатских диссертаций. Всего же было успешно защищено 27 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Студенческое научное общество кафедры с первого дня ее основания оставалась школой воспитания будущих ученых и высококвалифицированных практических врачей. Лучшие из них, проявив интерес и способность к хирургии, пополняли состав сотрудников кафедры. Под руководством А.Ф. Романчишена сформирована самостоятельная хирургическая школа эндокринной хирургии.

Так было до 20 августа 2020 г.! В настоящее время небольшой, но активный коллектив хирургов разного возраста продолжает развивать под руководством Анатолия Филипповича Романчишена высокие технологии в рамках Научно-Практического центра воспалительных, обменных и онкологических заболеваний органов эндокринной системы Института высоких технологий СПбГУ.

К руководству кафедрой был приглашен ученик профессора А.Ф. Романчишена профессор Александр Вадимович Гостимский, который через год покинул этот пост, возглавив детскую больницу. В настоящее время кафедрой руководит профессор Михаил Дмитриевич Ханевич.