

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-37-42

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. М. Цыганов¹, М. К. Ибрагимова¹, И. В. Дерюшева¹,
Е. Л. Чойнзон^{1, 2}, Н. В. Литвяков¹

На сегодняшний день результаты лечения низкодифференцированного (медуллярного) рака щитовидной железы (РЩЖ) остаются неудовлетворительными из-за его высокой агрессивности и инвазивности. Одним из основных методов лечения больных РЩЖ является химио- и таргетная терапия. Важнейшим препятствием на пути эффективности таргетных препаратов является недостаточно точный их выбор, не учитывающий различное молекулярно-генетическое состояние опухоли. В представленном обзоре рассмотрены мишени таргетных препаратов, определяются основные маркеры для прогнозирования эффективности терапии, а также возможность применения этих маркеров в клинической практике. В обзоре рассматриваются химерные образования гена *RET*, мутации в генах *EGFR* и *VEGF*; которые вносят большой вклад в патогенез опухоли щитовидной железы. Приведены результаты клинических исследований, указывающие на эффективность использования данных маркеров для персонализации таргетной терапии. Так, при наличии химерных образований гена *RET* и/или его мутаций рекомендуется применение химиопрепарата сорафениба. Вандетаниб и мотезаниб показали высокую эффективность при наличии в опухолевой ткани щитовидной железы мутаций в гене *EGFR*. Назначение ингибиторов тирозинкиназ, таких как сорафениб, кабозантиниб, мотезаниб и акситиниб целесообразно при высоком уровне экспрессии гена *VEGF*.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; таргетная терапия; химерные гены; мутации; персонализация лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью эндокринной системы и составляет от 1 до 3 % в структуре онкологической заболеваемости [34].

РЩЖ нельзя рассматривать как единую нозологическую единицу с однообразием этиологии, патогенеза, морфологии, клинического течения, прогноза, подходов к лечению, реабилитации и динамическому наблюдению. Злокачественные опухоли щитовидной железы представлены разнообразными морфологическими вариантами. Наиболее часто встречается папиллярный вариант — в 80 % случаев, фолликулярный рак диагностируется у 5–20 % больных, медуллярный — у 5–10 % [20].

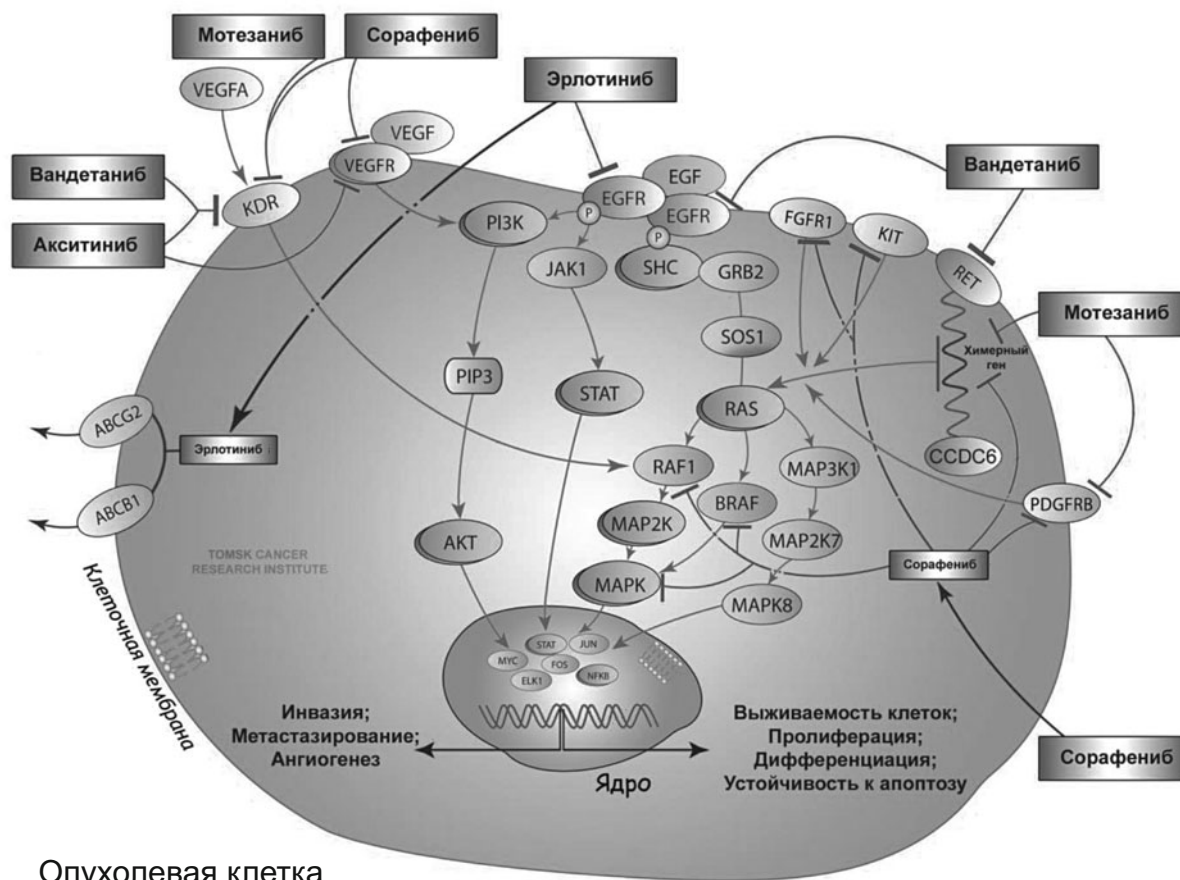
Традиционные подходы к лечению прогрессирующего или рецидивирующего РЩЖ основаны на сочетании хирургического, радионуклидного и гормонального компонентов. Для пациентов со злокачественными новообразованиями, чувствительными к терапии радиоактивным йодом, 10-летняя выживаемость может дости-

гать 90 %. Однако резистентность опухолевых клеток к радиоiodтерапии приводит к снижению этого показателя до 10 % [14].

Химиотерапия редко применяется при опухолях щитовидной железы, поскольку основная часть опухолей щитовидной железы — это высокодифференцированный рак, который является химиорезистентным и, в целом, по РЩЖ существующие противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия. Частота объективного ответа на химиотерапевтическое лечение дифференцированного РЩЖ, по некоторым данным, составляет 20 %, а выживаемость без прогрессирования — 27,9 мес [49]. По данным ряда авторов, применение комбинаций цитостатиков обеспечивает достижение объективных ответов у 36–64 % больных. Целесообразность назначения многокомпонентных режимов подтверждают результаты клинического исследования, в котором участвовали 84 больных. В ходе исследования 41 получал монотерапию доксорубицином, а 43 больных — комбинацию доксорубицина и цисплатина. Объективный ответ составил 17 и 26 % соответственно, при этом в группе больных, получавших двухкомпонентную схему, были зарегистрированы 5 полных регрессов [51]. Более поздние исследования показали, что у 20 % (4 случая из 20) больных РЩЖ, пролеченных химиотерапией с применением цисплатина, наблюдается частичная регрессия, у 6 (30 %) пациентов — стабилизация заболевания. При этом средний показатель общей выживаемости и выживаемости без

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5.

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2.



Опухолевая клетка

Фармакодинамика таргетных химиопрепаратов вандетаниба, акситиниба, мотезаниба, сорафениба и эрлотиниба в клетке низкодифференцированного РЩЖ, а также молекулярно-генетические маркеры, связанные с их эффективностью (по материалам сайта по фармакогеномике (<https://www.pharmgkb.org/index.jsp>)).

прогрессирования составили 9 и 6 мес, соответственно [26].

Таким образом, результаты системной цитостатической терапии разных форм РЩЖ в большинстве случаев оказываются неудовлетворительными. Большинство проведенных и проводимых клинических исследований являются нерандомизированными и включают ограниченное число больных. При этом наиболее активным препаратом в отношении опухолей щитовидной железы по-прежнему считается доксорубин, эффективность которого не превышает 10 – 15%. Кроме него осуществлялись попытки применения дакарбазина, стрептозоцина, 5-фторурацила, капецитабина, этопозида, цисплатина, винкристина, циклофосамида, которые также в режиме монотерапии обладали минимальной активностью [57].

В настоящее время многие авторы связывают перспективы в лечении недифференцированных гистологических типов (медулярный и анапластический РЩЖ) рака с прогрессом в таргетной терапии [55]. Потенциальными мишенями для таргетных противоопухолевых агентов являются молекулы сигнальных путей и механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию, ангиогенез и иммортализацию. При этом лекарственные препараты, синтезированные с уче-

том знаний молекулярных нарушений в опухолевых клетках, должны демонстрировать высокую эффективность в отношении опухолевых клеток и низкий уровень системной токсичности по сравнению с химиопрепаратами. Как показали последние исследования, наибольшим терапевтическим потенциалом в отношении диссеминированного РЩЖ обладают акситиниб, вандетаниб, эрлотиниб и др., которые представляют собой современные низкомолекулярные ингибиторы гена *RET*, сигнализации *EGFR*, тирозинкиназ *VEGF1* и *VEGF2*, реализующих патологические эффекты эндотелиального сосудистого фактора роста [2].

На рисунке представлены маркеры и фармакодинамика рассматриваемых противоопухолевых таргетных препаратов.

Основной целью работы является обзор основных маркёров для прогнозирования эффективности таргетных препаратов при РЩЖ с учетом их механизмов действия и примеры клинического применения этих маркёров. Рассматриваются химерные образования гена *RET*, мутации в генах *EGFR* и *VEGF*.

Химерные гены с участием *RET*

Ген *RET* (Rearranged during transfection protooncogene) локализован на длинном плече 10 хромосомы

(10q11.2). Кодирует трансмембранный белок, принадлежащий к семейству рецепторов тирозинкиназ. Продукт данного гена состоит из 3 доменов: внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный, которые могут менять структуру и образовывать 3 изоформы: Ret9, Ret43 и Ret51. Экспрессия *RET* в основном наблюдается в таких органах как надпочечники, щитовидная железа, почки, нервная система [1].

Впервые онкогенные свойства *RET* были показаны на РЩЖ в 1987 г. [19]. Дальнейшие исследования показали, что нарушения в структуре гена и, в частности, мутации, и однонуклеотидные полиморфизмы *RET* также приводят к развитию множественной эндокринной неоплазии IIA и IIB типа и медулярной карциномы щитовидной железы [13]. Таргетное лечение пациентов с опухолями щитовидной железы и наличием мутаций в гене *RET* позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости на 11,2 мес (30,5 против 19,3 мес в контрольной группе) [52]. Хотя, например, назначение ингибиторов *RET*, в частности, вандетаниба, при наличии мутации M918T (по сравнению с мутациями E768D, L790F, Y791F, S891A, A883F, V804L и V804M в гене *RET*) является спорным вопросом [33].

В процессе канцерогенеза может происходить увеличение экспрессии белка *Ret*, в результате чего активируется *RET* → Raf → MAP2K → MAPK проводящий путь, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и их трансформации [25]. В большинстве случаев было установлено, что активация гена *RET* связана с образованием химерных последовательностей за счет слияния концевых сегментов *RET* с другими гетерологичными генами (рисунок). Результирующая химерная последовательность носит название *RET/PCT* (Papillary thyroid carcinoma) [30]. В таблице приведены основные химерные образования *RET/PCT*, известные в настоящее время.

Показано, что *RET/PTC1* и *RET/PTC3* составляют более 90 % всех представленных перестроек, причем на долю *RET/PTC1* приходится до 70 % от группы

RET/PTC1 и *RET/PTC3* [6]. Соответственно в первом случае наблюдается слияние *RET* с геном *CCDC6*, во втором — с геном *NcoA4* (таблица). Оба гена локализованы на длинном плече 10 хромосомы, что указывает на высокую вероятность парацентрической инверсии представленных генов [30].

На сегодняшний день образование химерных сшивков определяют как драйверные, и они характерны для многих солидных опухолей и рассматриваются как новые мишени для таргетной терапии [17]. В 2006 г. впервые показали, что сорафениб способен ингибировать рост клеточных линий карциномы щитовидной железы с наличием *CCDC6-RET* химерного гена и/или C634W мутацией *RET* [8]. Впоследствии эти результаты были подтверждены другими авторами, которые выявили, что наличие химерного гена в клетках опухоли папиллярного РЩЖ делает его более чувствительным к воздействию сорафениба [24].

Исследования клинической значимости применения различных таргетных препаратов ингибиторов *CCDC6-RET* показали весьма перспективные результаты. Вторая фаза клинических испытаний применения сорафениба на 30 больных дифференцированным РЩЖ показала увеличение ответа опухоли и безрецидивной выживаемости [21]. У 76 % больных наблюдали клинический эффект (23 % с частичной регрессией и 53 % со стабилизацией), при этом медиана выживаемости составила 21 мес. За последние несколько лет было продемонстрировано, что применение сорафениба у больных РЩЖ разных форм с наличием мутаций в гене *RET* и/или химерного образования *RET/PTC1* позволяет увеличить показатели клинической эффективности (стабилизацию и частичную регрессию) от 15 до 85 % при показателях медианы безрецидивной выживаемости до 23,4 мес [3].

Наличие *CCDC6-RET* может являться предиктивным маркером резистентности опухоли щитовидной железы на лечение вандетанибом и мотезанибом [36, 48]. В первое исследование включено 17 *CCDC6-RET*-позитивных

Химерные образования гена *RET*

Химерное образование	Название второго гена	Локализация второго гена	Источник информации
<i>RET/PTC1</i>	<i>CCDC6</i> (<i>coiled-coil domain containing 6</i>)	10q21	[43]
<i>RET/PTC2</i>	<i>PRKARIA</i> (<i>protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type I, alpha</i>)	17q23	[5]
<i>RET/PTC3</i>	<i>NcoA4</i> (<i>Nuclear coactivator 4</i>)	10q11	[43]
<i>RET/PTC4</i>	<i>NcoA4</i> (<i>Nuclear coactivator 4</i>)	10q11	[18]
<i>RET/PTC5</i>	<i>GOLGA5</i> (<i>golgin subfamily a, 5</i>)	14q32	[28]
<i>RET/PTC6</i>	<i>TRIM24</i> (<i>tripartite motif-containing 24</i>)	7q32 – 34	[23]
<i>RET/PTC7</i>	<i>TRIM33</i> (<i>tripartite motif-containing 33</i>)	1p13	
<i>RET/PTC8</i>	<i>KTN1</i>	14q22.1	[29]
<i>RET/PTC9</i>	<i>RF9</i>	18q21 – 22	[41]
<i>ELKS – RET</i>	<i>ERC1</i> (<i>ELKS/RAB6-interacting/CAST family member 1</i>)	12p13.3	[12]
<i>PCM1 – RET</i>	<i>PCM1</i> (<i>pericentriolar material 1</i>)	8p21 – 22	[47]
<i>RFP – RET</i>	<i>TRIM27</i> (<i>tripartite motif-containing 27</i>)	6p21	[10]
<i>HOOK3 – RET</i>	<i>HOOK3</i> (<i>Homo sapiens hook homolog 3</i>)	8p11.21	[27]

пациентов, и лишь у 36 % показано наличие объективного ответа на лечение вандетанибом. Вторая фаза применения мотезаниба у больных с наличием *CCDC6-RET* химерного гена и других показателей тирозинкиназной активности показала низкую активность таргетного препарата. Всего у 2 % *CCDC6-RET*-позитивных пациентов (при $n = 91$) был зарегистрирован объективный ответ [48]. Немного позже другими авторами продемонстрированы более высокие показатели применения данного препарата на 93 больных с дифференцированным РЦЖ. Количество пациентов с ответом опухоли на лечение составила 14 % [50].

Таким образом, наличие химерных образований гена *RET* являются маркером для назначения сорафениба.

Ген *EGFR*

Одним из важных маркеров для персонализированного назначения таргетной терапии больным РЦЖ является ген *EGFR*, мутации в котором являются драйверными для развития опухолей различных локализаций. Показано, что эпидермальный фактор роста (*EGF*) и его рецептор (*EGFR*) вовлечены в патогенез рака легкого, глиобластомы, анапластического РЦЖ, папиллярного и медуллярного РЦЖ [22]. *EGFR* относится к семейству рецепторов ErbB, в частности к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладающих внутренней тирозинкиназной активностью): *EGFR* (ErbB-1), *HER2/c-neu* (ErbB-2), *Her 3* (ErbB-3) и *Her 4* (ErbB-4) [60]. Активация рецептора эпидермального фактора роста приводит к запуску ряда проводящих путей (рисунок). Первый путь предполагает активацию $RAS \rightarrow RAF \rightarrow MAP2K \rightarrow MAPK$ через фосфорилирование *EGFR* и активацию *Shc-Grb2* белков, что в конечном итоге влияет на пролиферацию клеток, инвазию опухоли и метастазирование. Второй и третий пути связаны с запуском *PI3K/AKT* и *JAK/STAT* сигнальных каскадов соответственно. Они активируют основные сигналы выживаемости клеток, а также транскрипционные факторы устойчивости к апоптозу, в частности, *pF-kB* [60]. Согласно литературным данным, сравнение уровней экспрессии *EGFR* в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы показало наличие высоких уровней в последней [4]. При этом наличие мутаций рецептора, а также амплификации в коротком плече 7 хромосомы (7p11.2), где локализован ген, приводят к гиперэкспрессии и повышению активности *EGFR* [7].

Во многом использование мутаций в гене *EGFR* в качестве мишени для персонализированного лечения показано на модели рака легкого [42]. При немелкоклеточном раке легкого мутации определяются в 10–30 % случаев [44]. В основном это короткие делеционные участки (E746-T750), а также точечные мутации: G2573T, L858R, L861Q, G719X, S768I, на долю которых приходится 90 % всех мутаций в опухолях легкого [39]. Основываясь на этих данных, американские авторы на 121 больном РЦЖ провели анализ 14 мутаций в гене *EGFR*: *EGFR* p. E709K c.2125G>A; *EGFR* p. E709A c.2126A>C; *EGFR* p. G719C c.2155G>T; *EGFR* p. G719A c.2156G>C; *EGFR* p. D761Y c.2281G>T; *EGFR* p. S768I

c.2303G>T; *EGFR* p. R776C c.2326C>T; *EGFR* p. R776H c.2327G>A; *EGFR* p. T790M c.2369C>T; *EGFR* p. T854A c.2560A>G; *EGFR* p. L858M c.2572C>A; *EGFR* p. L858R c.2573T>G; *EGFR* p. L858R c.2573T>G; *EGFR* p. L861Q c.2582T>A. В результате ни в одном из образцов наличие представленных мутаций не выявлено [44]. В 2011 г. проведено исследование точечной мутации *EGFR* p. G735S c.735AG и однонуклеотидного полиморфизма *EGFR* K757K [40]. Значимость данных мутаций была показана на раке легкого и раке простаты [54]. Функциональный анализ показал, что наличие *EGFR* p. G735S c.735A>G в ткани опухоли простаты ассоциировано с гиперэкспрессией данного гена и увеличением пролиферативной активности опухолевых клеток, инвазией и метастазированием [16]. Как оказалось, всего у 1/21 больных (5 %) с папиллярным РЦЖ была идентифицирована данная мутация [40], что схоже с результатами других исследований в греческой (5 %, 2/43) и японской (30 %, 7/23) популяциях [35].

Данных о клинической значимости и возможности применения *EGFR* в качестве мишени для таргетной химиотерапии у пациентов с опухолями щитовидной железы достаточно мало. В основном активацию *EGFR*, вызванную мутациями гена, используют как дополнительный фактор (наряду с анализом мутаций *RET* и химерного соединения *CCDC6-RET*) к применению того или иного препарата и как потенциальную будущую терапевтическую мишень [38]. Но, несмотря на это, существуют специально разработанные препараты ингибиторы *EGFR*. Цетуксимаб и панитумумаб связываются с внеклеточным доменом рецептора, вызывая конкуренцию с эндогенными лигандами, таким образом блокируя активацию *EGFR*. Такие таргетные препараты, как эрлотиниб, лапатиниб и гефитиниб селективно связываются с АТФ-связывающим сайтом рецептора, что, в свою очередь, ингибирует внутриклеточный домен, блокирует аутофосфорилирование и дальнейшую передачу сигнала. Показано, что эффективность данных таргетных препаратов при лечении РЦЖ на сегодняшний день достаточно низкая [53].

Ген *VEGF*

Доклинические исследования вандетаниба показали, что его высокая эффективность достигается у больных раком легкого, толстой кишки, а также папиллярного РЦЖ, при наличии в опухолях высокого уровня рецептора фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR*) и *EGFR* [9]. В 2010 г. на группе в 19 пациентов медуллярным РЦЖ с предварительной оценкой статуса генов *VEGFR* и *EGFR* установлено, что клиническая эффективность вандетаниба составила 69 % (стабилизация 53 %; частичная регрессия 16 %), а частота прогрессирования заболевания составила 26 % [45]. В этом же году другим авторам удалось добиться более высоких показателей. При объективном ответе 73 % частота прогрессирования составила всего 10 % ($n = 30$) [58]. Этими же авторами позже проведена третья фаза клинических испытаний на расширенной выборке пациентов с РЦЖ ($n = 331$). Показано, что применение вандетаниба у па-

циентов с гиперэкспрессией в опухоли *VEGFR* и *EGFR* позволяет достичь эффективности в 46,4 %, по сравнению с группой, у которой вандетаниб не применялся, ($p < 0,001$) [59].

Одним из важных факторов ангиогенеза в опухолевой ткани является активация *VEGFR* под действием *VEGF-A*, что приводит к пролиферации, ангиогенезу и миграции опухолевых клеток (рисунок) [37]. Недавние исследования показали, что высокий уровень экспрессии *VEGF-A*, *VEGFR-1* и *VEGFR-2* наблюдается более чем в 90 % случаев медуллярного РЦЖ, экспрессия *VEGFR* коррелирует с уровнем ангиогенеза, плохим прогнозом и значительно выше у больных с метастазированием [15].

Вторая фаза клинических испытаний препарата сорафениба как универсального ингибитора киназной активности в отношении *VEGFR1* – 3 [56] показала хорошие результаты. Из 16 больных медуллярной карциномой щитовидной железы у 1 пациента наблюдалась частичная регрессия (6,3 %), у 14 больных — стабилизация (87,4 %). В общей сложности применение сорафениба у больных с предварительным анализом уровня экспрессии *VEGFR* показало высокую клиническую эффективность в 93,7 % [32].

Использование кабозантиниба, избирательно ингибирующего *VEGFR-2*, *HGFR* и *RET*, в первой фазе клинических исследований показало, что при оценке статуса вышеприведенных маркеров и применение таргетного препарата при высокой экспрессии данных маркеров позволяет у 29 % больных медуллярным РЦЖ ($n = 37$) добиться частичной регрессии и у 41 % пациентов — стабилизации [31]. Интересное клиническое исследование по оценке эффективности мотезаниба у больных папиллярным РЦЖ проведено в работе [50]. Эффективность применения препарата при высоком уровне *VEGFR* составила 49 %, медиана безрецидивной выживаемости — 9 мес. Другими авторами получены схожие результаты применения мотезаниба с 50 % эффективностью при лечении распространенного РЦЖ [46].

Оценка сывороточного уровня белка *VEGFR* до и после применения акситиниба, ингибитора *VEGFR*, у 60 больных с распространенным и метастатическим РЦЖ показала снижение его уровня в процессе лечения. При этом объективный ответ на химиотерапию составил 30 % (частичная регрессия) и 38 % пациентов (стабилизация), с медианой безрецидивной выживаемости 18,1 мес [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как было показано во многих исследованиях, наличие мутаций в гене *RET*, а также его химерные образования с другими генами, гиперэкспрессия *EGFR* и *VEGFR* вносят существенный вклад в патогенез разных форм РЦЖ, что указывает на их потенциально важную роль для персонализации таргетной терапии. Так, при наличии химерных образований гена *RET* и/или его мутаций рекомендуется применение химиопрепарата сорафениба. Вандетаниб и мотезаниб показали высокую эффек-

тивность при наличии в опухолевой ткани щитовидной железы мутаций в гене *EGFR*. Назначение ингибиторов тирозинкиназ, таких как сорафениб, кабозантиниб, мотезаниб и акситиниб целесообразно при высоком уровне экспрессии гена *VEGF*.

К сожалению, большинство работ посвящено изучению эффективности конкретных таргетных препаратов с обобщенными данными по вышеописанным мишеням или без учета таковых, в которых эффект применения ингибиторов тирозинкиназ сильно варьирует. Тогда как весьма перспективным и актуальным направлением на сегодняшний день является предварительная оценка молекулярно-генетических маркеров в опухоли, что позволит, с точки зрения комплексного подхода, правильно планировать терапевтическое лечение больных РЦЖ.

В заключение следует отметить, что еще несколько лет назад лекарственному лечению опухолей щитовидной железы уделялось недостаточное внимание, поскольку РЦЖ считался химиорезистентной опухолью. В настоящее время представляются очевидными перспективы оценки новых молекулярных маркеров. Активное изучение новых препаратов и терапевтических подходов может привести к значительному улучшению отдаленных результатов лечения больных РЦЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Arighi, M. G. Borrello, H. Sariola, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **16**(4), 441 – 467 (2005).
2. S. Bagcchi, *Lancet Oncol.*, **15**(8), e310 (2014).
3. M. Benekli, S. Yalcin, M. Ozkan, et al., *Onco Targets Ther.*, **8**, 1 (2015).
4. J. D. Bergström, B. Westermarck, N.-E. Heldin, *Experim. Cell Res.*, **259**(1), 293 – 299 (2000).
5. I. Bongarzone, N. Monzini, M. Borrello, et al., *Molec. Cellular Biol.*, **13**(1), 358 – 366 (1993).
6. A. A. Burrow, L. E. Williams, L. C. Pierce, et al., *BMC Genomics*, **10**(1), 59 (2009).
7. F. Cappuzzo, F. R. Hirsch, E. Rossi, et al., *J. Nat. Cancer Institute*, **97**(9), 643 – 655 (2005).
8. F. Carlomagno, S. Anaganti, T. Guida, et al., *J. Nat. Cancer Institute*, **98**(5), 326 – 334 (2006).
9. F. Carlomagno, D. Vitagliano, T. Guida, et al., *Cancer Res.*, **62**(24), 7284 – 7290 (2002).
10. R. Ciampi, T. J. Giordano, K. Wikenheiser-Brookamp, et al., *Endocrine-Relat. Cancer*, **14**(2), 445 – 452 (2007).
11. E. E. Cohen, L. S. Rosen, E. E. Vokes, et al., *J. Clin. Oncol.*, **26**(29), 4708 – 4713 (2008).
12. R. Corvi, N. Berger, R. Balczon, et al., *Oncogene*, **19**(37), 4236 – 4242 (2000).
13. V. De Falco, P. Buonocore, M. Muthu, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **98**(5), E811 – E819 (2013).
14. C. E. DeSantis, C. C. Lin, A. B. Mariotto, et al., *CA Cancer J. Clin.*, **64**(4), 252 – 271 (2014).
15. A. Dias, C. G. Fachin, L. Avó, et al., *J. Pediatr Surg*, **50**(8), 1323 – 1328 (2015).
16. D. A. Douglas, H. Zhong, J. Y. Ro, et al., *Frontiers in Bioscience: Journal Virtual Library*, **11**, 2518 – 2525 (2005).
17. S. M. Ferrari, U. Politti, R. Spisni, et al., *Expert Rev. Anticancer Therapy*, **15**(8), 863 – 874 (2015).
18. L. Fugazzola, M. A. Pierotti, E. Vigano, et al., *Oncogene*, **13**(5), 1093 – 1097 (1996).
19. A. Fusco, M. Grieco, M. Santoro, et al., *Nature*, **328**(6126), 170 – 172 (1987).

20. E. G. Grubbs, T. A. Rich, G. Li, et al., *Cur. Probl. Surgery*, **45**(3), 156 – 250 (2008).
21. V. Gupta-Abramson, A. B. Troxel, A. Nellore, et al., *J. Clin. Oncol.*, **26**(29), 4714 – 4719 (2008).
22. J. Haddad, S. Slika, R. Mahfouz, *Meta Gene*, **11**, 157 – 163 (2016).
23. S. Hatakeyama, *Nature Rev. Cancer*, **11**(11), 792 – 804 (2011).
24. Y. C. Henderson, S.-H. Ahn, Y. Kang, et al., *Clin. Cancer Res.*, **14**(15), 4908 – 4914 (2008).
25. R. Hilger, M. Scheulen, D. Strumberg, *Oncol. Res. Treatment*, **25**(6), 511 – 518 (2002).
26. O. Hussein, D. Karen, J. Zidan, *Indian J. Med. Paediatric Oncol.: Official J. Indian Society Med. Paediatric Oncol.*, **34**(4), 234 (2013).
27. Y. Ishizaka, T. Tahira, M. Ochiai, et al., *Oncogene Res.*, **3**(2), 193 – 197 (1988).
28. S. Klugbauer, E. P. Demidchik, E. Lengfelder, et al., *Cancer Res.*, **58**(2), 198 – 203 (1998).
29. S. Klugbauer, A. Jauch, E. Lengfelder, et al., *Cancer Res.*, **60**(24), 7028 – 7032 (2000).
30. T. Kondo, S. Ezzat, S. L. Asa, *Nature Rev. Cancer*, **6**(4), 292 – 306 (2006).
31. R. Kurzrock, S. I. Sherman, D. W. Ball, et al., *J. Clin. Oncol.*, **29**(19), 2660 – 2666 (2011).
32. E. T. Lam, M. D. Ringel, R. T. Kloos, et al., *J. Clin. Oncol.*, **28**(14), 2323 – 2330 (2010).
33. P. Langmuir, A. Yver, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **91**(1), 71 – 80 (2012).
34. S. Y. Lee, *J. Korean Med. Assoc.*, **58**(8), 684 – 687 (2015).
35. K. Masago, R. Asato, S. Fujita, et al., *Int. J. Cancer*, **124**(11), 2744 – 2749 (2009).
36. M.-H. Massicotte, M. Brassard, M. Claude-Desroches, et al., *Eur. J. Endocrinol.*, **170**(4), 575 – 582 (2014).
37. J.-P. Meyer, K. Edwards, P. Kozlowski, et al., *J. Nuclear Med.*, **57**(suppl. 2), 393 – 393 (2016).
38. C. S. Mitsiades, V. Kotoula, V. Poulaki, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **91**(9), 3662 – 3666 (2006).
39. T. Mitsudomi, S. Morita, Y. Yatabe, et al., *Lancet Oncol.*, **11**(2), 121 – 128 (2010).
40. A. K. Murugan, J. Dong, J. Xie, et al., *Endocrine Pathol.*, **22**(2), 97 – 102 (2011).
41. T. Nakata, Y. Kitamura, K. Shimizu, et al., *Genes, Chromosomes Cancer*, **25**(2), 97 – 103 (1999).
42. T. Powrózek, P. Krawczyk, R. Ramlau, et al., *Asia-Pacific J. Clin. Oncol.*, **10**(4), 340 – 345 (2014).
43. J. D. Prescott, M. A. Zeiger, *Cancer*, **121**(13), 2137 – 2146 (2015).
44. J. C. Ricarte-Filho, M. Matsuse, C. Lau, et al., *Int. J. Cancer*, **130**(9), 2215 – 2217 (2012).
45. B. G. Robinson, L. Paz-Ares, A. Krebs, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **95**(6), 2664 – 2671 (2010).
46. L. S. Rosen, R. Kurzrock, M. Mulay, et al., *J. Clin. Oncol.*, **25**(17), 2369 – 2376 (2007).
47. V. Saenko, T. Rogounovitch, Y. Shimizu-Yoshida, et al., *Mutation Res. / Fundam. Molec. Mechan. Mutagen.*, **527**(1), 81 – 90 (2003).
48. M. J. Schlumberger, R. Elisei, L. Bastholt, et al., *J. Clin. Oncol.*, **27**(23), 3794 – 3801 (2009).
49. D. F. Schneider, H. Chen, *CA Cancer J. Clin.*, **63**(6), 373 – 394 (2013).
50. S. I. Sherman, L. J. Wirth, J.-P. Droz, et al., *New England J. Med.*, **359**(1), 31 – 42 (2008).
51. K. Shimaoka, D. A. Schoenfeld, W. D. Dewys, et al., *Cancer*, **56**(9), 2155 – 2160 (1985).
52. M. W. Sim, M. S. Cohen, *Expert Opinion Drug Discov.*, **9**(1), 105 – 114 (2014).
53. D. Singh, B. Attri, R. Gill, et al., *Mini Rev. Med. Chem.*, **14**(16), 1134 – 1166 (2016).
54. S. S. Sridhar, M. J. Moore, *Taylor and Francis US*, **1**(1), 209 (2016).
55. R. M. Tuttle, D. W. Ball, D. Byrd, et al., *J. Nat. Comprehensive Cancer Network*, **8**(11), 1228 – 1274 (2010).
56. H. Wang, C. Zhang, Z. Ning, et al., *Int. J. Oncol.*, **48**(3), 1229 – 1241 (2016).
57. Jr S. A. Wells, S. L. Asa, H. Dralle, et al., *Thyroid*, **25**(6), 567 – 610 (2015).
58. S. A. Wells, J. E. Gosnell, R. F. Gagel, et al., *J. Clin. Oncol.*, **28**(5), 767 – 772 (2010).
59. S. A. Wells, B. G. Robinson, R. F. Gagel, et al., *J. Clin. Oncol.*, **30**(2), 134 – 141 (2012).
60. M. Whirl-Carrillo, E. McDonagh, J. Hebert, et al., *Clin. Pharmacol. Therap.*, **92**(4), 414 – 417 (2012).

Поступила 26.07.17

MOLECULAR-GENETIC MARKERS FOR TARGETED CHEMOTHERAPY OF POORLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER

M. M. Tsyganov¹, M. K. Ibragimova¹, I. V. Deryusheva¹, E. L. Choinzonov^{1,2}, and N. V. Litvyakov¹

¹ Tomsk Cancer Research Institute, per. Kooperativnyi 5, Tomsk, 634050 Russia

² Siberian State Medical University, Moskovskii tract 2, Tomsk, 634050 Russia

At present, the results of treatment of poorly differentiated (medullary) thyroid cancer (PDTC) are still unsatisfactory because of its highly aggressive and invasive character. One of the main approaches to PDTC treatment is chemo- and specific targeted therapy. The main obstacle to using effective targeted drugs is insufficiently exact choice not taking into account the molecular-genetic state of the tumor. The present review considers targets of the available preparations, determines main markers for predicting the efficacy of PDTC treatment, and analyzes the possibility of using these markers in clinical practice. In particular, RET gene chimera formation and mutations in EGFR and VEGF genes are considered, which significantly contribute to the pathogenesis of PDTC. Results of clinical studies are presented that point to the effective use of these markers in personalized targeted therapy. For example, in the presence of RET gene chimeras and/or related mutations, it is recommended to use sorafenib chemotherapy. Vandetanib and motesanib showed high efficacy in the presence of EGFR gene mutations in PDTC tissues. The administration of tyrosine kinase inhibitors such as sorafenib, cabozantinib, motesanib, and axitinib is expedient at high level of VEGF gene expression.

Keywords: thyroid cancer; targeted chemotherapy; chimera genes; mutations; personalized therapy.