

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СПОРАДИЧЕСКИХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ



© А. Шевз*, К.Ш. Гаджиева, К.Ю. Слащук, Е.В. Бондаренко, А.К. Эбзеева, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) представляет собой редкую нейроэндокринную опухоль, происходящую из парафолликулярных С-клеток. Заболевание может иметь как спорадическое, так и наследственное происхождение, входя в состав синдромов множественной эндокринной неоплазии типов 2А и 2В. Генетический анализ спорадического МРЩЖ показывает значительную вариативность по сравнению с наследственными формами этого заболевания. В настоящей обзорной работе обобщены современные данные о частоте и прогностическом значении мутаций *RET* и *RAS*, представлена информация о молекулярно-генетической характеристике МРЩЖ и возможностях персонализированной терапии тирозинкиназными ингибиторами. Рассматриваются подходы к молекулярной диагностике с акцентом на их клиническую значимость при верификации диагноза, оценке риска рецидива и выборе терапии. Детально проанализированы последние данные о частоте соматических мутаций в спорадических формах МРЩЖ, их взаимной исключительности и связи с биологическим поведением опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы; генетический профиль; мутации; тирозинкиназные ингибиторы; секвенирование нового поколения.

GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY AND SPORADIC FORMS OF MEDULLARY THYROID CANCER: CLINICAL IMPORTANCE AND PERSPECTIVES

© Anastassia Chevais*, Kamila Sh. Gadzhieva, Konstantin Yu. Slashchuk, Ekaterina V. Bondarenko, Aminat K. Ebzееva, Dmitry G. Beltsevich

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Medullary thyroid cancer is a rare neuroendocrine tumor that originates from parafollicular C-cells. The etiology of the disease can be either sporadic or hereditary, and it is associated with multiple endocrine neoplasia syndromes types 2A and 2B. Genetic analysis of sporadic MTC reveals significant variation when compared to hereditary forms of the disease. This review paper summarizes current data on the frequency and prognostic significance of *RET* and *RAS* mutations, providing information on the molecular genetic characterization of MTC and the possibilities of personalized therapy with tyrosine kinase inhibitors. An examination of the approaches to molecular diagnostics is undertaken, with particular emphasis on their clinical significance in verifying diagnoses, assessing the risk of relapse, and selecting therapy. A thorough analysis of recent data on the frequency of somatic mutations in sporadic forms of breast cancer, their mutual exclusivity, and their relationship to the biological behavior of the tumor is presented herein.

KEYWORDS: medullary thyroid cancer; genetic profile; mutations; tyrosine-kinase inhibitors; next-generation sequencing.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является нейроэндокринной опухолью, образующейся из парафолликулярных или С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), основной функцией которых является выработка пептидного гормона кальцитонина. В человеческом организме кальцитонин (КТ) участвует в обмене кальция, однако в клинической практике сывороточный КТ используется в качестве высокочувствительного биомаркера для первичной диагностики и послеоперационного наблюдения пациентов с МРЩЖ [1, 2].

МРЩЖ составляет 1–2% всех злокачественных опухолей ЩЖ в США [2]. В США ежегодно выявляется около 1200 новых случаев [4]. Во французском ретроспективном исследовании Caille и соавт. выявлен рост заболеваемости МРЩЖ за последние десяти-

летия с 0,41/100 000 населения в год в период с 1986 по 1996 гг. до 0,57/100 000 населения в год в период с 2008 по 2018 гг. [5]. Этот феномен объясняется совершенствованием ультразвуковых методик и применением тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с ультразвуковым наведением. Несмотря на «формальный» рост заболеваемости МРЩЖ, с 70-х годов доля МРЩЖ в структуре злокачественных опухолей ЩЖ упала с 9 до 2%, что связано с упомянутым ранее широким применением различных методов диагностики, «старением» популяции и, как следствие, с ростом диагностики папиллярных микрокарцином [6]. Улучшение методов предоперационной диагностики, в том числе скрининговое определение КТ у пациентов с узловым зобом, привели к более ранней диагностике и лечению

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



МРЩЖ. Вопреки этому более чем в 50% случаев МРЩЖ диагностируется на поздних стадиях (III–IV) [7]. Это обуславливает достаточно высокий показатель смертности, который, по данным различных работ, варьирует от 8 до 15%, в то время как для папиллярного рака ЩЖ этот показатель не превышает 0,3% [8]. Показатель 10-летней выживаемости при ранних стадиях (T1-2N0M0) достигает 95% и падает до 75% при наличии метастатического поражения лимфоколлектора (TxN1a-1bM0) и 40% — при отдаленном метастазировании (TxNxM1) (табл. 1) [9].

Большинство случаев (до 75%) МРЩЖ возникают спорадически, остальные 25% обусловлены наличием герминальной мутации. В рамках наследственных синдромов, в которые входит МРЩЖ, абсолютное большинство случаев приходится на синдром множественных эндокринных неоплазий второго типа (МЭН-2) (табл. 2). Наиболее распространенный его вариант — МЭН-2А (синдром Сиппла), составляет до 90% случаев МЭН-2. Более агрессивно текущий вариант МЭН-2Б

(синдром Горлинга) встречается значительно реже (табл. 1) [11–13]. Распространенность МЭН-2Б колеблется от 1 на 600 000 до 1 на 4 000 000, но точных данных не существует [11].

Семейные формы МРЩЖ как правило манифестируют в более молодом возрасте — в среднем около 34 лет [4; 74], в то время как спорадический МРЩЖ чаще выявляется у пациентов среднего и пожилого возраста — около 53 лет [16; 81]. Более высокие показатели 5- и 10-летней выживаемости при семейных формах МРЩЖ обусловлены прежде всего активным скринингом членов семей, что привело к выявлению опухолей на ранних стадиях, увеличению числа профилактических операций, более высоким показателям безрецидивной выживаемости [14]. Отмечается, что женщины более подвержены возникновению спорадического варианта, соотношение мужчин и женщин составляет 1 к 1,3 (табл. 1), в то время как семейные случаи не имеют половой предрасположенности из-за аутосомно-доминантного типа наследования [15].

Таблица 1. Эпидемиологические показатели при различных формах МРЩЖ

Показатель	Семейный МРЩЖ	Спорадический МРЩЖ
Частота	25%	75%
Средний возраст манифестации	около 34 лет [4; 74]	около 53 лет [16; 81]
Пол	Нет половой предрасположенности	Чаще женщины (соотношение муж/жен 1:1,3)
Диагностика по стадиям	чаще I–II стадия	чаще III–IV стадия
5-летняя выживаемость	до 95%	I стадия — 100% II стадия — 95–98% III стадия — 81–86% IV стадия — 28–58%
10-летняя выживаемость	до 94%	I стадия — 95–100% II стадия — 90–93% III стадия — 70–80% IV стадия — 20–49%
Биохимическое излечение после операции	чаще достигается	реже достигается
Основные факторы прогноза	RET-мутация, стадия, уровень кальцитонина в крови, метастазы	

Таблица 2. Компоненты синдромов МЭН-2А и МЭН-2Б

Признак / Орган	МЭН-2А	МЭН-2Б
Медулярный рак щитовидной железы	При мутации 634 — 90–100%; 609, 768, 790, 791, 804, 891 — 30–80%; 620, 630 — 80–100%	При мутации 918, 883 — 100%
Феохромоцитома (ФХЦ)	До 50%, особенно при мутации С634	До 50%, может быть первым проявлением
Гиперпаратиреоз	До 20–30%, при мутациях в экзоне 11 (С634)	Не характерен
Кожный амилоидоз	Редко	Не характерен
Болезнь Гиршпрунга	При мутациях экзона 10	До 5%
Фенотип Марфана	Не характерен	Характерен
Нейромы, ганглионевроматоз	Не характерны	Часто, особенно в ЖКТ, на губах, языке

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МРЩЖ

Ген, ассоциированный с наследственным МРЩЖ, был впервые идентифицирован Takahashi и коллегами в 1985 г., а его локализация установлена с помощью анализа генетического сцепления Mathew и соавт. в 1987 г. [16, 17]. В 1993 г. Donis-Keller и др. выявили зародышевые активационные мутации протоонкогена *RET* у пациентов с наследственными синдромами МЭН-2А, 2В и спорадическим МРЩЖ (сМРЩЖ) [18]. В отличие от большинства опухолевых синдромов, связанных с инактивацией супрессорных генов, при МЭН-2 наблюдаются активирующие мутации *RET*, приводящие к усилению его функции и опухолевому росту. При спорадических вариантах МРЩЖ также выявляется мутация гена *RET*.

Ген *RET*, расположенный на 10 хромосоме (q11.21), состоит из 21 экзона и кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор, участвующий в основном в сигнальных каскадах RAS-МАРК, PI3K-AKT, JAK-STAT (рис. 1), которые регулируют рост, пролиферацию, миграцию и выживание клеток [19]. *RET* является трансмембранной рецепторной тирозинкиназой с уникальным внеклеточным доменом, содержащим четыре кадгериноподобных домена и 16 цистеиновых остатков в пределах 120 аминокислотной последовательности (цистеин-содержащий домен). Физиологическая передача сигнала через *RET*-рецептор происходит путем присоединения ионов кальция (Ca^{2+}) с кадгерин-подобным доменом и его последующей модификацией. Вместе с тем происходит связывание одного из лигандов (GRL) — представителя семейства нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF) с гликозилфосфатидилинозитол-связанным корецептором альфа (GFR α 1–4), который относится к семейству *RET*/GDNF-рецепторов. К GDNF относятся, соответственно, глиальный нейротрофический фактор, артемин, нейротурин и персефин. Это взаимодействие приводит к образованию димерного комплекса GDNF-GFR α -*RET* и активации внутриклеточных тирозинкиназных доменов обоих компонентов *RET*-димера. После чего происходит аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина на белке *RET*, которые в свою очередь опосредуют активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K-AKT, MAPK, JAK и др. [20].

Активирующие *RET*-изменения, такие как генетическая амплификация и хромосомные перестройки, приводят к активации вышеуказанных сигнальных путей. Например, мутации в остатках цистеина (C609, C611, C618, C620, C630, C634) во внеклеточном домене *RET* способствуют образованию межмолекулярных дисульфидных мостиков, что приводит к димеризации и активации *RET*, которая не зависит от GRL [21]. В свою очередь мутации в тирозинкиназном домене *RET* (E768X, V804X) вызывают его стерические конформации, которые регулируют доступ к АТФ-связывающему сайту, мутации L790X, Y791X изменяют подвижность домена или боковых цепей, изменения в S891X, M918T способствуют активации мономеров *RET*, в то время как мутация A883X дестабилизирует его неактивную форму [20]. В совокупности все вышеперечисленные онкогенные изменения гена *RET* приводят к активации *RET*-сигнали-

зации. Однако необходимо отметить, что в зависимости от конфигурационных изменений *RET*, происходит разная степень активации сигнальных путей (слабая/умеренная/выраженная), что отражается в генотип-фенотипических проявлениях. Это, соответственно, и обуславливает агрессивность течения МРЩЖ, степень поражения других органов и систем в рамках синдрома МЭН-2.

Герминальные мутации

Ключевую роль в онкогенезе семейного МРЩЖ играет протоонкоген *RET*. В более чем 98% семейных случаев выявляются мутации зародышевой линии этого гена [10]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. У носителей мутаций *RET* сначала развивается первичная С-клеточная гиперплазия, затем медуллярная микрокарцинома, которая со временем переходит в макроскопический МРЩЖ [18, 22, 23]. У носителей *RET*-мутаций при МЭН-2 пенетрантность С-клеточной гиперплазии и последующего МРЩЖ приближается к 100% [15].

На данный момент выявлено более 123 активирующих мутаций гена *RET*. Около 98% пациентов с МЭН-2 и сМРЩЖ имеют зародышевые мутации *RET* в экзонах 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 или 16, приводящие к постоянной активации сигнальных путей клеточного роста [24]. Для МЭН-2А характерны мутации во внеклеточном домене *RET*, чаще всего в кодонах 609, 611, 618, 620 (экзон 10) и 634 (экзон 11), причем наиболее распространена замена цистеина на аргинин (TGC → CGC) в кодоне 634 [24, 26]. Реже встречаются мутации в экзонах 5, 8, 13, 14 и 15 [18, 26].

У 95% пациентов с МЭН-2В выявляется мутация в кодоне 918 (экзон 16), приводящая к замене метионина на треонин (ATG → ACG), оставшиеся 5% случаев связаны с мутациями в кодоне 883 (экзон 15) и редкими изменениями в экзонах 13 и 14 [27, 28].

При сМРЩЖ 90% мутаций локализованы в экзонах 10 и 11, особенно в кодонах 618, 620 и 634, где чаще всего происходит замена цистеина на серин (TGC → TSC) [24]. Остальные 10% встречаются в экзонах 13, 14 и 15, влияя на внутриклеточный домен *RET* [29]. Также были описаны дупликация в экзоне 8 и замена глицина на цистеин в кодоне 533 [30, 31]. Диагноз «сМРЩЖ» устанавливается при наличии в семье более 10 носителей мутации *RET*, среди которых — несколько человек старше 50 лет без других компонентов МЭН, кроме МРЩЖ [32].

Соматические мутации

Генетический профиль спорадического МРЩЖ демонстрирует большую гетерогенность по сравнению с семейными формами этого заболевания. На данный момент принято считать, что в контексте спорадического МРЩЖ мутации *RET* не являются основным фактором, инициирующим онкогенез, однако играют значимую роль в прогрессии заболевания [33].

В недавнем исследовании Shirali и соавт. (2024 г.) было проведено полноэкзомное секвенирование 191 случая сМРЩЖ, по данным которого установлено, что мутации в *RET* и *RAS* являются доминирующими факторами канцерогенеза у большинства пациентов со сМРЩЖ (80%) [34]. Ранее, в 2013 г., Ciampi и др. был представлен генетический профиль, основанный на методах секвенирования

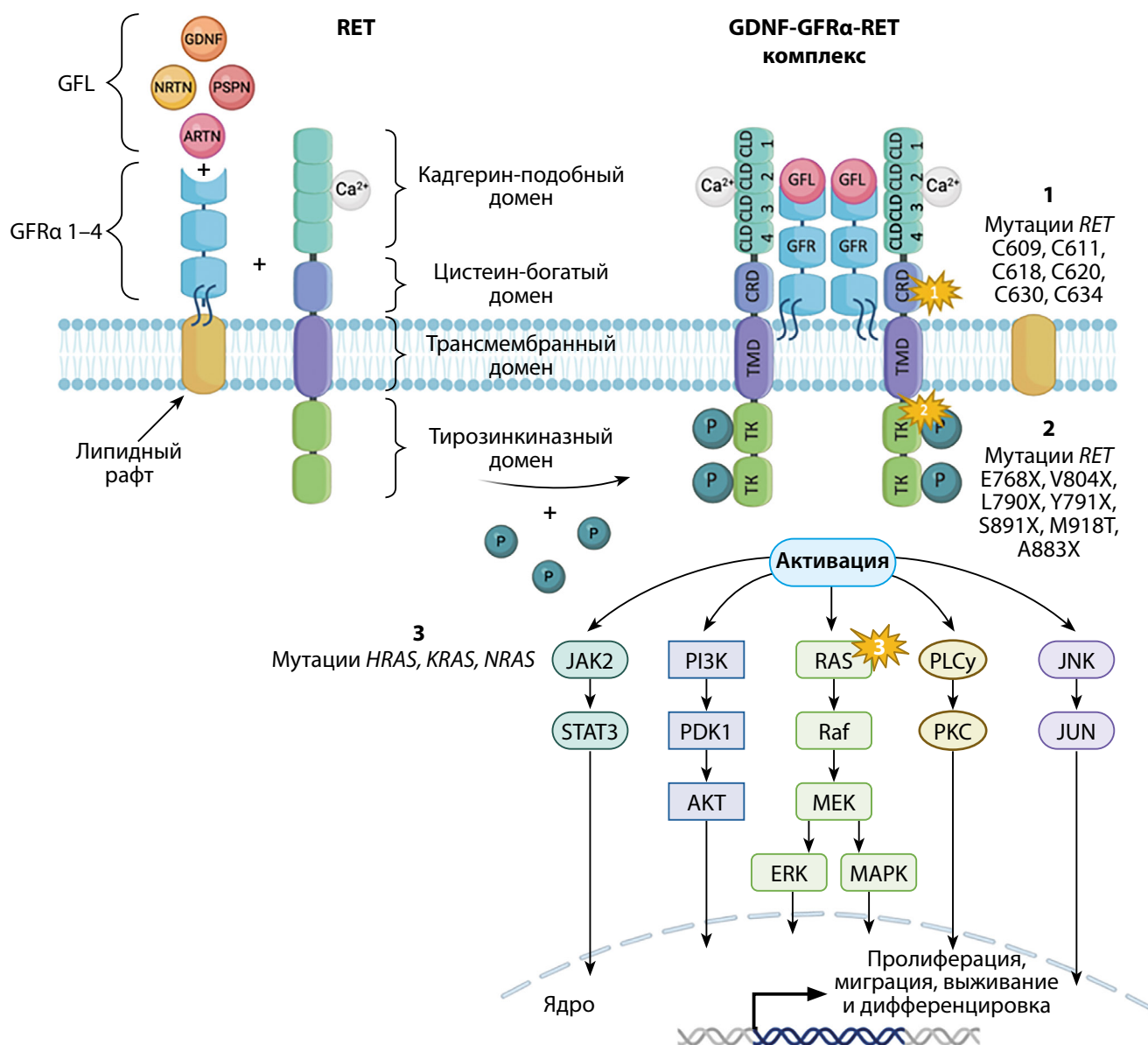


Рисунок 1. RET-рецептор, RET-ассоциированные сигнальные пути и основные мутации, приводящие к МРЩЖ.

Трансмембранная рецепторная тирозинкиназа (RET) состоит из 4 доменов: кадгерин-подобный домен и цистеин-богатый домен (внеклеточная часть), трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен. После присоединения комплекса, состоящего из представителя семейства нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (глиальный нейротрофический фактор/ артемин/нейротурин/персефин) + гликозилфосфатидилинозитол-связанным корецептором альфа и ионов кальция, происходит образование и активация димерного комплекса GDNF-GFRα-RET. После чего происходит аутофосфорилирование внутриклеточных остатков тирозина, которые в свою очередь опосредуют активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K-AKT, MAPK, JAK и другие. Создано в Biorender.com

ARTN — артемин; Ca — кальций; CRD — цистеин богатый домен; CLD 1-4 — кадгерин-подобный домен; GDNF — нейротрофический фактор глиальной клеточной линии; GFL- GDNF — лиганды; GFRα 1-4 — гликозилфосфатидилинозитол-связанный рецептор альфа 1-4 типа; NRTN — нейротурин; P — фосфор; PSPN — персефин; TK — тирозинкиназа; TMD — трансмембранный домен.

NGS, для 175 случаев сМРЩЖ. В соответствии с результатами этого исследования, в 39,4% случаев были зафиксированы генетические изменения в гене *RET* [35]. Также было установлено, что вторая важная мутационная мишень — *RAS* (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) — выявлены в 24,3% случаев. Мутации *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* находятся в известных «горячих точках» 2, 3 и 4 экзонов. В небольшой подгруппе, которая составляет лишь 1,6% случаев, встречались иные типы редких мутаций (*MET*, *TP53*, *TSHR*, *EIF1AX*, *CHK2*, *PPM1D*). Весьма интересные результаты были продемонстрированы в ходе полноэкзомного секвенирова-

ния морфологического материала пациентов с МРЩЖ в Тайване. Выявлены десять новых соматических мутаций: *BICD2*, *DLG1*, *FSD2*, *IL17RD*, *KLHL25*, *PAPPA2*, *PRDM2*, *PSEN1*, *SCRN1* и *TTC1*. Дополнительно были проанализированы 1152 случая из базы данных COSMIC, в результате чего было обнаружено, что большинство вариантов сМРЩЖ участвуют в сигнальных путях PI3k-Akt, ErbB, MAPK, mTOR и VEGF, а некоторые из них связаны с патогенезом дифференцированного рака щитовидной железы и углеводным обменом. По представленным данным, доля полностью отрицательных результатов составила 18,3% [36].

Вместе с тем проведено несколько работ по поиску корреляций между клиничко-патологическим характеристиками сМРЩЖ и соматическими мутациями. В исследовании Romei и соавт. продемонстрировано, что распространенность соматических мутаций *RET* M918T варьировала в зависимости от размера опухоли: <1 см — 6/53 пациентов (11,3%); 1–2 см — 8/68 (11,8%); 2–3 см — 7/22 (31,8%); и >3 см — 10/17 пациентов (58,8%), соответственно [37]. Также Ciampi и соавт. выявили, что при сравнительном анализе групп пациентов с различными мутациями пациенты с МРЩЖ и положительным статусом *RET* (особенно вариант M918T), демонстрировали более низкую выживаемость, чем пациенты с мутациями *RAS* [38]. Противоположные результаты получены в исследовании Shirali и соавт., где выявлено: несмотря на то, что в когорте пациентов с прогрессирующим формами сМРЩЖ чаще всего присутствовали соматические *RET*-мутации (73%), клинические исходы у пациентов с *RET* M918T и *RAS* мутациями не отличались. Так, среднее время до появления отдаленных метастазов при соматической *RET* M918T — 101,4 [61,1; 295,4], при *RAS* и *RET*/*RAS* *WT* оно составило — 154,4 [73,7; 299,4] и 120,6 [41,7; 150,6] соответственно. При медиане наблюдения 80,3 месяцев, 5-летняя выживаемость составляет 83,8 и 83,3% для *RET* M918T и *RAS* и достигает 93,3% у пациентов с *RET*/*RAS* *WT* мутациями. Еще одна часто встречающаяся мутация *RET* Ala883Phe также ассоциирована с более агрессивным

течением — ранним возникновением метастазов в лимфатических узлах и послеоперационная персистенция заболевания [34].

С учетом полученных данных, весьма сомнительно, что *RET* является единственным инициатором онкогена при сМРЩЖ, можно предполагать, что он активируется позже, как фактор, стимулирующий рост опухоли, но при этом и другие гены играют важную роль в возникновении МРЩЖ [2].

На основании результатов полного транскриптомного и экзомного исследования 29 пациентов с сМРЩЖ Qu и соавт., 2019 г., выделили два молекулярных подтипа: мезенхимоподобный (mesenchymal-like) и пролиферативноподобный (proliferative-like). Мезенхимоподобный подтип (рис. 2) характеризуется повышенной экспрессией генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), воспалительным ответом, сигнальным путем TNF- α через NF- κ B, а также гипоксией. Этот подтип проявлял признаки повышенной активности TGF- β сигнального пути и генов, отвечающих за взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом. Пролиферативноподобный подтип, напротив, ассоциирован с активацией сигнальных путей, связанных с клеточным циклом, репарацией ДНК, секрецией белка и окислительным фосфорилированием. Он характеризуется повышенной экспрессией генов-мишеней транскрипционного фактора с-MYC, что указывает на высокую пролиферативную активность.

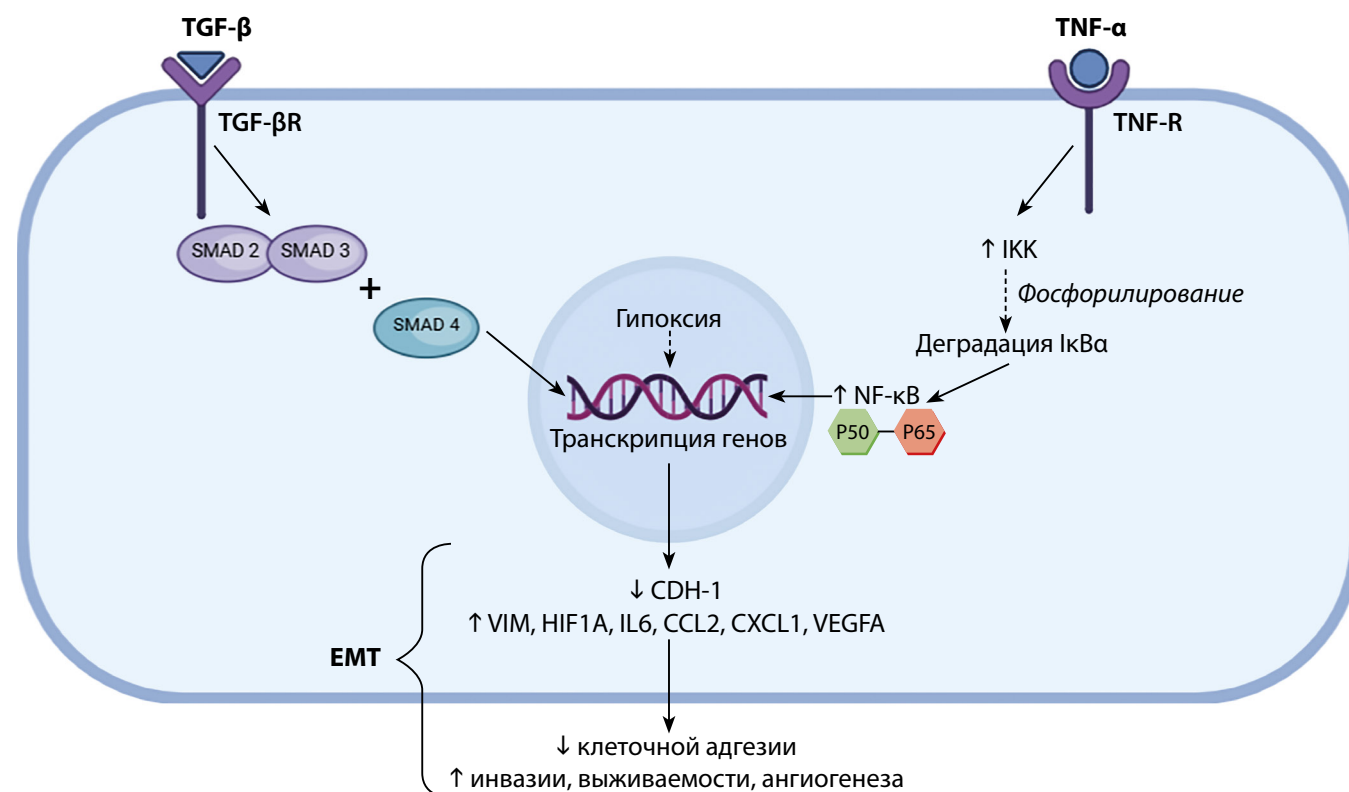


Рисунок 2. Мезенхимоподобный подтип и его основные сигнальные пути.

Под действием TGF- β активируются белки SMAD, которые в ядре подавляют экспрессию E-кадгерина и индуцируют транскрипционные факторы EMT, что снижает клеточную адгезию и усиливает инвазивные свойства опухоли. Одновременно активируется путь NF- κ B: комплекс IKK вызывает деградацию I κ B α , высвобождая p50/p65, которые в ядре стимулируют экспрессию провоспалительных и EMT-связанных генов. Гипоксия стабилизирует HIF-1 α , который усиливает ангиогенез и EMT. В результате клетки приобретают подвижный, инвазивный фенотип, устойчивый к апоптозу и потенциально ассоциированный с прогрессированием заболевания. Создано в Biorender.com

TGF- β — трансформирующий фактор роста бета; TNF- α — фактор некроза опухоли альфа; TGF- β R, TNF-R — рецепторы; SMAD — семейство внутриклеточных белков; IKK — киназа ингибитора NF- κ B; I κ B α — киназа ингибитора NF- κ B; HIF-1 α — фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа; IL6 — интерлейкин, CCL2, CXCL1 — хемокины; VEGFA — фактор роста эндотелия сосудов A; p50/p65 — транскрипционные факторы; CDH-1 — E-кадгерин; EMT — эпителиально-мезенхимальный переход.

RET был единственным геном, в котором были обнаружены повторяющиеся соматические мутации (5 из 18 образцов, 27,8%). В частности, мутации p.C634R, p.M918T, p.A883F и p.C630G ассоциировались преимущественно с пролиферативноподобным подтипом, обладающим более агрессивным клиническим течением. Мутации *RAS* в этом исследовании не были обнаружены. Дополнительно были выявлены частые мутации и делеции в генах *FAT1* и *FAT4*, относящихся к пути Hippo, которые ассоциировались с мезенхимоподобным подтипом и играют потенциальную роль опухолевых супрессоров. Более подробное изучение генов, участвующих в их патогенезе, требует дальнейших исследований. Таким образом, авторы подчеркивают важность молекулярной стратификации sporадического МРЩЖ, поскольку она отражает не только различия в биологии опухоли, но и клинические исходы. 80% рецидивов в данной когорте пациентов произошли у пациентов с пролиферативным подтипом, что указывает на более агрессивное течение заболевания в этой группе. Полученные данные требуют верификации в более масштабных когортных исследованиях и функциональных моделях [39].

Методы генетического анализа

Генетические исследования играют ключевую роль в диагностике и стратификации риска при МРЩЖ, особенно в контексте наследственных форм заболевания. В качестве материала для анализа могут использоваться как кровь (для выявления герминативных мутаций), так и цитологические или гистологические образцы опухоли (для выявления соматических мутаций).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко используется для амплификации специфических участков ДНК и может быть применена как к крови, так и к опухолевому материалу. Аллель-специфическая ПЦР позволяет быстро и недорого выявлять известные мутации, такие как *RET* M918T, с чувствительностью 70–90% и специфичностью выше 95% [2]. Sanger-секвенирование, являющееся золотым стандартом для подтверждения точечных мутаций, подходит как для анализа герминативной, так и соматической ДНК, обеспечивая специфичность около 99%, хотя его чувствительность ограничена при низком проценте мутантных аллелей [40]. Пиросеквенирование позволяет быстро оценивать мутации в гетерогенной опухолевой ткани, включая соматические мутации *RET*. Чувствительность метода достигает 5–10%, при специфичности около 98% [41]. Метод ПЦР с высоким разрешением плавления (HRM) применяется для скрининга неизвестных мутаций, часто в комбинации с последующим Sanger-секвенированием. Его чувствительность и специфичность составляют около 90–95% [42].

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой наиболее информативный метод, позволяющий одномоментно анализировать десятки и сотни генов, включая *RET*, *RAS*, *TP53* и другие, с чувствительностью до 5% и специфичностью более 99% [43]. Он может применяться к формалинефиксированным тканям (FFPE), аспиратам и образцам крови. Также была создана специальная панель для выявления мутаций генов, которая включает ампликоны, охватывающие всю кодирующую область генов, участвующих в онкогенезе С-клеток (*RET*, *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*) [38]. Мультиплексная лигазная

амплификация (MLPA) используется для выявления делеций или дупликаций в гене *RET*, включая анализ крови, с чувствительностью свыше 90% и специфичностью более 95% [44].

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) позволяет выявлять хромосомные перестройки, такие как реаранжировки *RET*. Этот метод применяется к опухолевым тканям и обеспечивает чувствительность около 80–90% при специфичности порядка 95% [45]. Таким образом, выбор метода генетического анализа при МРЩЖ зависит от клинической задачи: для скрининга наследственных форм предпочтительнее анализ крови на герминативные мутации (Sanger или NGS), в то время как подтверждение *RET*-мутаций в опухоли при sporадическом МРЩЖ целесообразно проводить с использованием NGS или пиросеквенирования.

Клиническое значение генетической диагностики МРЩЖ

Генотипно-фенотипические исследования позволили стратифицировать риск развития и прогрессии заболевания, особенно при семейных формах. Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний щитовидной железы (ATA) помогают определить оптимальный возраст для профилактической тиреоидэктомии [2]. Был достигнут консенсус по ведению пациентов с МЭН-2, что позволило выделить группы риска по агрессивности наследственного МРЩЖ в зависимости от типа мутации [46]. Также были предложены сроки проведения профилактической тиреоидэктомии (ПТЭ) у носителей пораженных генов:

- 1) группа с наивысшим риском (D) — мутации в кодонах 883 и 918;
- 2) группа с высоким риском (C) — мутации в кодоне 634;
- 3) группа среднего риска (B) — мутации в кодонах 609, 618, 620 и 630;
- 4) группа среднего риска (A) — мутации в кодонах 768, 790, 791, 804 и 891.

У пациентов с наследственными формами крайне важно исключить наличие ФХЦ до тиреоидэктомии путем измерения свободных плазменных или фракционированных метанефринов в суточной моче. Для топической диагностики ФХЦ может применяться как компьютерная, так и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ). Если у пациента подтверждается наличие ФХЦ, то при любой последовательности хирургического лечения требуется специальная предоперационная подготовка [47].

С учетом высокой прогностической значимости мутаций *RET* и *RAS*, генетическое тестирование показано всем пациентам с МРЩЖ для постановки диагноза и определения дальнейшей стратегии лечения. Кроме того, такое тестирование рекомендуется в качестве профилактического скрининга для детей и взрослых из семей с известными случаями наследственного МРЩЖ [48].

Таргетная терапия при МРЩЖ направлена на подавление активности онкогенных мутаций, прежде всего в гене *RET*. С учетом того, что ген *RET* является ключевым драйвером опухолевого роста при большинстве наследственных форм МРЩЖ и значительной части sporадических опухолей, это делает его приоритетной мишенью для таргетных препаратов [49].

Таблица 3. Сравнение различных неселективных и селективных ТК

Ингибиторы ТК	Мутационный статус	Таргетные белки	Частота объективного ответа	Время до прогрессии (мес.)	Общая выживаемость (мес.)	Частота побочных эффектов	Прекращение из-за побочных эффектов
Мультикиназные ингибиторы ТК							
Вандетаниб 50	RET; RAS; н/д	RET, VEGFR2-3, EGFR	45%	30,5	н/д	56%	12%
Кабозантиниб 51	- RET; RAS; н/д	RET, MET, VEGFR2, KIT, FLT-3	28%	11,2	26,6	69%	82%
	- полож. M918T		34%	13,9	44,3		
	- отриц. M918T		20%	20,2	5,7		
Ленватиниб 53	RET; RAS	RET, VEGFR1-3, KITFGFR 1-4, PDGFRα	36%	9	16,6	61%	15,3%
Сунитиниб 52	н/д	RET, KIT VEGFR1-3, FLT-3	38,5%	16,5	29,4	80%	8%
Селективные ингибиторы ТК							
Селперкатиниб 56	- RET (ранее терапии МКИ)	RET, VEGFR2	69%	н/д (1-летняя выживаемость — 82%)	н/д	н/д	2%
	- RET (без терапии МКИ)		73%	н/д (1-летняя выживаемость — 92%)			
Пралсетиниб 57	- RET (ранее терапии МКИ)	RET, VEGFR2	60%	н/д	н/д	54%	4%
	- RET (без терапии МКИ)		71%				

Примечание: н/д — нет данных; МКИ — мультикиназные ингибиторы; ТК — тирозинкиназа.

Ингибиторы тирозинкиназного домена RET (табл. 3) условно делятся на неселективные и селективные. Неселективные мультикиназные ингибиторы (Вандетаниб, Кабозантиниб) блокируют RET наряду с другими тирозинкиназами, включая VEGFR, EGFR и MET, что позволяет влиять как на пролиферацию опухолевых клеток, так и на ангиогенез. Вандетаниб связывается с АТФ-связывающим участком рецептора RET и ингибирует его аутофосфорилирование, тем самым нарушая активацию сигнальных путей MAPK/ERK и PI3K/AKT, критически важных для роста опухоли. В клиническом исследовании (ZETA) с участием 331 пациента с местнораспространенным нерезектабельным и/или метастатическим МРЩЖ получены статистически значимые результаты по улучшению выживаемости пациентов без прогрессирования (с 19,3 до 30,5 месяца), а также преимущество в частоте ответа, контроле над заболеванием, биохимическом ответе при приеме Вандетаниба по сравнению с плацебо [50].

Кабозантиниб, помимо RET, также блокирует MET, участвующий в миграции и инвазии опухолевых клеток. В фазе III рандомизированного исследования (EXAM) у пациентов с местно-распространенным и метастатическим МРЩЖ (n=330) Кабозантиниб увеличи-

вал выживаемость до прогрессирования с 4 до 11,2 месяца. Кабозантиниб показал высокую эффективность в лечении пациентов с мутацией RET M918T. Общая выживаемость составила 44,3 против 18,9 месяцев в группе плацебо [51].

Для лечения пациентов с МРЩЖ были исследованы и другие МКИ. Сунитиниб дал объективный ответ в 38,5% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 16,5, а общая выживаемость была на отметке 29,4 месяца в группе из 26 пациентов [52]. В исследовании Ленватиниба у 59 пациентов с МРЩЖ была отмечена частота объективного ответа 36% при общей выживаемости 16,6 месяца [53].

Однако из-за широкой спектральной активности (в первую очередь связанная с ингибированием пути VEGF) МКИ препараты вызывают значительное количество побочных эффектов, включая гипертензию, кожные реакции, диарею и нарушения ритма сердца [54]. Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями при применении Вандетаниба являются диарея (57%), сыпь (53%), тошнота (33%), повышение АД (33%) и головная боль (26%). Удлинение интервала QTс на ЭКГ наблюдается редко, но серьезные побочные эффекты зарегистрированы примерно у 8% пациентов.

У 82% пациентов, получавших Кабозантиниб, ввиду развития побочных эффектов потребовалось прекращение терапии [50, 51].

Появление селективных RET-ингибиторов, таких как селперкатиниб и пралсетиниб, стало прорывом в терапии RET-мутантного МРЩЖ. Эти препараты характеризуются высокой аффинностью именно к RET и минимальной активностью в отношении других тирозинкиназ, что обуславливает их более благоприятный профиль токсичности. Оба препарата показали высокую частоту объективного ответа у пациентов с прогрессирующим МРЩЖ, в том числе ранее получавших другие линии терапии [55].

Селперкатиниб демонстрирует способность эффективно ингибировать как RET с мутацией M918T, так и химерные RET-рецепторы, что важно для разных подтипов опухоли. Также данный препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что является критическим моментом при лечении пациентов с метастазами в ЦНС. По данным клинического исследования LIBRETTO-001, была показана высокая эффективность Селперкатиниба для всех групп пациентов, однако ответ на таргетную терапию был лучше у пациентов, не получавших до этого терапию МКИ [56].

Пралсетиниб нарушает аутофосфорилирование RET и ингибирует сигнальные каскады, связанные с пролиферацией клеток. В настоящее время доступны данные I/II фазы исследования ARROW (NCT03037385), в рамках которого пралсетиниб продемонстрировал высокую клиническую эффективность у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), вне зависимости от наличия мутаций RET. Эффективность пралсетиниба оценена у пациентов МРЩЖ с RET мутацией (n=92), принимавших и не принимавших ранее МКИ. Частота объективного ответа составила, соответственно, 60% и 74%. Пралсетиниб имеет гораздо меньше побочных эффектов, чем другие мульти- и монокиназные RET-ингибиторы. Наиболее частый побочный эффект — артериальная гипертензия (11%) и нейтропения (10%) [57].

Несмотря на высокую эффективность селективных ингибиторов RET (селперкатиниб, пралсетиниб) при RET-мутированных формах медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), у части пациентов развивается первичная или приобретенная лекарственная резистентность. Она может быть обусловлена как внутренними мутациями в RET, так и обходными механизмами активации сигнальных путей опухоли. Мутации V804M и V804L в киназном домене рецептора RET являются ключевыми мутациями, обуславливающими первичную резистентность к неселективным мультикиназным ингибиторам, таким как вандетаниб и кабозантиниб. Эти мутации нарушают связывание лекарственного препарата в каталитическом домене RET. Они особенно важны в контексте наследственного МРЩЖ у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 типа (MEN2A/B), где V804M может встречаться в комбинации с другими мутациями (например, C634R). Однако селективные ингибиторы селперкатиниб и пралсетиниб были разработаны с учетом способности преодолевать влияние V804M/L, и большинство пациентов с такими мутациями демонстрируют ответ на лечение этими препаратами [58].

При продолжительной терапии селперкатинибом или пралсетинибом у части пациентов могут возникнуть вторичные мутации RET G810S/R/C, что и обуславливает механизм приобретенной резистентности, мутации в киназном домене RET G810S, G810R, G810C изменяют структуру активного центра, мешая связыванию селективных ингибиторов. Они являются аналогами мутаций в других тирозинкиназах (например, ALK G1202R, ROS1 G2032R), известных своей ролью в резистентности при немелкоклеточном раке легких. Исследования *in vitro* и серии клинических случаев указывают на то, что при появлении мутации G810 снижается эффективность как селперкатиниба, так и пралсетиниба [59, 60].

Кроме вторичных мутаций в RET, возможны и обходные механизмы, включающие: активацию альтернативных сигнальных путей: MAPK, PI3K/AKT, MET, EGFR; эпигенетические перестройки, изменяющие экспрессию сигнальных белков; гетерогенность опухолевых клонов, где субпопуляции теряют зависимость от RET [61].

Перспективным направлением преодоления лекарственной резистентности является применение селективных двойных ингибиторов RET/SRC, таких как TPX-0046, обладающих активностью в отношении мутаций RET G810, ассоциированных с вторичной устойчивостью к ранее применявшимся таргетным препаратам. TPX-0046 в настоящее время проходит клинические испытания [62]. Альтернативной стратегией может служить использование комбинированных режимов терапии, включающих селективные ингибиторы RET в сочетании с ингибиторами сигнальных путей MAPK/MEK или PI3K. Такой подход направлен на подавление bypass-механизмов активации роста и выживания опухоли. Дополнительную клиническую значимость приобретает мониторинг резистентных клонов с использованием анализа циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA), что позволяет осуществлять динамическую оценку молекулярного профиля опухоли и индивидуализировать терапевтические решения.

Лечение RAS-мутированного МРЩЖ

В гене RAS нет участков, необходимых для связывания с малыми молекулами ингибиторов, и это является основной трудностью фармакотерапии при сМРЩЖ. Был проведен post-hoc анализ на основе данных III фазы исследования кабозантиниба для лечения МРЩЖ. У пациентов с мутациями в RAS (HRAS, KRAS и NRAS) общая частота ответа составила 31% по сравнению с 32% у пациентов с RET-мутацией, при этом у пациентов с опухолями, не имеющими мутаций RET и RAS, преимущества в выживании не наблюдалось [63].

Ключевым вопросом эффективности высокоселективных ингибиторов RAS является поиск молекулы, которая преодолевает молекулярную недоступность. Более того, выявлено, что HRAS, в отличие от NRAS и KRAS, пренилируется только фарнезилтрансферазой [64].

Типифарниб представляет собой ингибитор фарнезилтрансферазы. В исследовании I фазы мультикиназного ингибитора сорафениба в комбинации с ингибитором фарнезилтрансферазы типифарнибом 5 пациентов из 13 с МРМЖ показали ответ [65]. Испытание ингибитора фарнезилтрансферазы типифарниба у пациентов

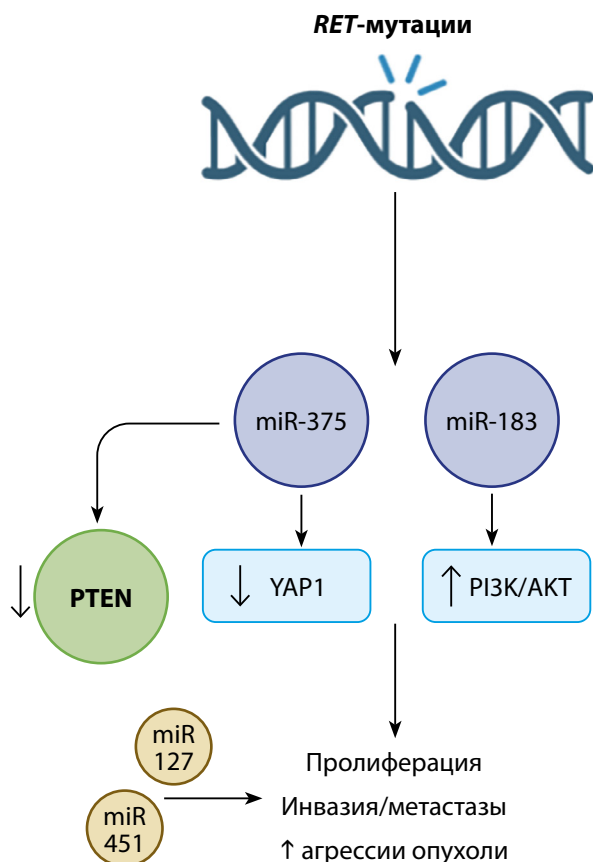


Рисунок 3. Регуляция патогенеза МРЩЖ через микроРНК.

Мутации в протоонкогене RET способствуют активации онкогенных микроРНК (miR-375, miR-183), которые в свою очередь подавляют экспрессию опухолевых супрессоров (PTEN, YAP1) и активируют сигнальный каскад PI3K/AKT. Эти процессы способствуют усилению клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования и повышенной агрессии опухоли. Снижение экспрессии miR-127 и miR-451 ассоциируется с ухудшением прогноза. Создано в Biorender.com

miR — микроРНК; PTEN — ген-супрессор опухолей; YAP1 — транскрипционный коактиватор; PI3K/AKT — сигнальный путь.

с *HRAS*-мутированным РЩЖ завершено, и его результаты сейчас публикуются [66].

Вопрос об оптимальных сроках начала таргетной терапии остается открытым. В настоящее время, по данным международных и отечественных клинических рекомендаций, системную терапию инициируют пациентам с явным рентгенографическим прогрессированием заболевания (по критериям RECIST) или при наличии нерезектабельного очага [2, 67, 68]. Выбор и время начала терапии ТКИ подбираются индивидуально с учетом, в первую очередь, генетического статуса, а также анамнеза заболевания, сопутствующих патологий, непереносимости препаратов и др.

Таким образом, таргетная терапия, ориентированная на молекулярные механизмы активации RET, представляет собой наиболее эффективный и персонализированный подход в лечении МРЩЖ. Переход от мультикиназных ингибиторов к селективным RET-блокаторам позволил повысить эффективность и снизить токсичность лечения, открыв перспективы долгосрочного контроля болезни у значительной части пациентов с сохранением хорошего качества жизни.

Эпигенетика и микроРНК в патогенезе МРЩЖ

Эпигенетические нарушения, включая метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляцию микроРНК, играют важную роль в развитии и прогрессировании МРЩЖ. Установлено, что гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей (*RASSF1A*, *CDKN2A*, *CASP8*), способствующее нарушению апоптоза и клеточного цикла. Кроме того, в МРЩЖ наблюдаются изменения экспрессии микроРНК, влияющих на сигнальные пути роста и инвазии. Наиболее изученной является miR-375, гиперэкспрессия которой коррелирует с RET-мутациями и агрессивным течением заболевания, снижая экспрессию YAP1 и моделируя путь Hippo. В роли активаторов PI3K/AKT-сигнального каскада выступают miR-21 и miR-183. Потеря miR-127 и miR-451 ассоциирована с ухудшением прогноза (рис. 3). Эти молекулы рассматриваются как перспективные биомаркеры и терапевтические мишени. Доклинические исследования подтверждают возможность использования микроРНК-профилей для оценки риска метастазирования и ответа на терапию, а также применения антагонистов онкогенных микроРНК [69–71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о молекулярной природе МРЩЖ претерпели существенные изменения благодаря развитию методов молекулярно-генетической диагностики. Оценка мутационного ландшафта МРЩЖ позволяет оценивать прогноз заболевания, подбирать терапию и проводить профилактическое хирургическое лечение. Разработка ТКИ оказала существенное влияние на лечение и прогноз заболевания. Несмотря на эти достижения, остается ряд проблем: невысокая эффективность ТКИ у пациентов с МРЩЖ, обусловленным другими мутациями помимо RET, первичная или приобретенная лекарственная резистентность, а также токсичность ТКИ. Более глубокое понимание путей, вовлеченных в резистентность, может помочь в разработке новых комбинированных препаратов. Учитывая высокий уровень межиндивидуальной вариабельности, дальнейшие исследования должны быть направлены на более углубленное изучение молекулярно-генетических особенностей МРЩЖ, включая не только анализ мутационного статуса, вовлеченных сигнальных путей, но также и эпигенетических изменений. Интеграция данных секвенирования нового поколения и транскриптомики позволит более точно стратифицировать пациентов и разработать наиболее эффективные схемы терапии. Таким образом, дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований является ключом к оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. ГЗ 123021300097-0. Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста

статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):514-524. doi: <https://doi.org/10.3803/ENM.2021.1082>
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
- Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association [published correction appears in *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295]. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21551>
- Caillé S, Debrevue-Theressette A, Vitellius G, et al. Medullary Thyroid Cancer: Epidemiology and Characteristics According to Data From the Marne-Ardenne Register 1975-2018. *J Endocr Soc*. 2024;8(6). doi: <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAE084>
- Netea-Maier RT, Aben KKH, Casparie MK, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: Correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer*. 2008;123(7):1681-1684. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.23678>
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139-1148. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000301\)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z)
- Поляков А.П., Полькин В.В., Агабабян Т.А., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2024 [Polyakov AP, Pol'kin VV, Agababyan TA, i dr. Differencirovannyj rak schitovidnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii. 2024 (In Russ)]
- d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: Influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):749-755. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0566>
- Elisei R, Tacito A, Ramone T, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: An update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel)*. 2019;10(9). doi: <https://doi.org/10.3390/GENES10090698>
- Znaczko A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, Clinical Features, and Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B in a Complete Population. *Oncologist*. 2014;19(12):1284-1286. doi: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2014-0277>
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. *Thyroid*. 2019;29(3):368-377. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2018.0564>
- An Y, Lu J, Hu M, Cao Q. A prediction model for the 5-year, 10-year and 20-year mortality of medullary thyroid carcinoma patients based on lymph node ratio and other predictors. *Front Surg*. 2023;9. doi: <https://doi.org/10.3389/FSURG.2022.1044971/FULL>
- Romei C, Ugolini C, Cosci B, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(5):476-481. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2011.0358>
- Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and clinical presentation of medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:61-90. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_3
- Mathew CGP, Chin KS, Easton DF, et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature*. 1987;328(6130):527-528. doi: <https://doi.org/10.1038/328527A0>
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-588. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90115-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90115-1)
- Donis-keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2a and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993;2(7):851-856. doi: <https://doi.org/10.1093/HMG/2.7.851>
- Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.05.010>
- Okafor C, Hogan J, Raygada M, et al. Update on Targeted Therapy in Medullary Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.708949>
- Arlt DH, Baur B, Wagner B, Höppner W. A novel type of mutation in the cysteine rich domain of the RET receptor causes ligand independent activation. *Oncogene*. 2000;19(30):3445-3448. doi: <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1203688>
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.2719>
- Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al. C-Cell Hyperplasia Preceding Medullary Thyroid Carcinoma. *N Engl J Med*. 1973;289(9):437-441. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197308302890901>
- Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PMF, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: Repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2009;30(4):548-556. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.20928>
- Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, et al. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3522-3527. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.10.6056>
- Moers AMJ, Landsvater RM, Schaap C, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: Not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med*. 1996;101(6):635-641. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00330-0)
- Carlson KM, Dou S, Chi D, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(4):1579-1583. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.91.4.1579>
- Znaczko A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, Clinical Features, and Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B in a Complete Population. *Oncologist*. 2014;19(12):1284-1286. doi: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2014-0277>
- Jimenez C, Habra MA, Huang SCE, et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: A new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4142-4145. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2004-0041>
- Pigny P, Bauters C, Wemeau JL, et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1700-1704. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.5.5665>
- Álvares Da Silva AM, Maciel RMB, et al. A Novel Germ-Line Point Mutation in RET Exon 8 (Gly533Cys) in a Large Kindred with Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5438-5443. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2003-030997>
- Borrego S, Eng C, Sánchez B, et al. Molecular analysis of the ret and GDNF genes in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3361-3364. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.83.9.5093>
- Dvorakova S, Vackavikova E, Sykora V, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;284(1-2):21-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.12.016>
- Shirali AS, Hu MI, Chiang YJ, et al. Next-Generation Sequencing in Sporadic Medullary Thyroid Cancer Patients: Mutation Profile and Disease Aggressiveness. *J Endocr Soc*. 2024;8(6):bvae048. doi: <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAE048>
- Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013;23(1):50-57. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0207>

36. Chang YS, Chang CC, Huang HY, Lin CY, Yeh KT, Chang JG. Detection of Molecular Alterations in Taiwanese Patients with Medullary Thyroid Cancer Using Whole-Exome Sequencing. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):324-331. doi: <https://doi.org/10.1007/S12022-018-9543-6>/METRICS
37. Romei C, Ugolini C, Cosci B, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22(5):476-481. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2011.0358>
38. Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324-336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.030>
39. Qu N, Shi X, Zhao JJ, Guan H, et al. Genomic and Transcriptomic Characterization of Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2020;30(7):1025-1036. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2019.0531>
40. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463-5467. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.74.12.5463>
41. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3574-3579. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.9638>
42. Montgomery J, Wittwer CT, Palais R, Zhou L. Simultaneous mutation scanning and genotyping by high-resolution DNA melting analysis. *Nat Protoc.* 2007;2(1):59-66. doi: <https://doi.org/10.1038/NPROT.2007.10>
43. Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: A pilot study. *Sci Transl Med.* 2011;3(111). doi: <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3003161>
44. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(12):e57. doi: <https://doi.org/10.1093/NAR/GNF056>
45. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, et al. PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(8):1016-1023. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-200208000-00006>
46. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
47. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg.* 1993;217(6):595-603. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199306000-00001>
48. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
49. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(8):863-871. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2009.0417>
50. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-141. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040>
51. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2813-2819. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479>
52. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* 2017;76:110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.029>
53. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):44-53. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1127>
54. Tappenden P, Carroll C, Hamilton J, et al. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess (Rockv).* 2019;23(8):1-144. doi: <https://doi.org/10.3310/HTA23080>
55. Hamidi S, Yedururi S, Hu MI, et al. Efficacy and Safety of Selective RET Inhibitors in Patients with Advanced Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2024;35(1). doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2024.0495>
56. Ortiz M V., Gerdemann U, Raju SG, et al. Activity of the Highly Specific RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations. *JCO Precis Oncol.* 2020;4(4):341-347. doi: <https://doi.org/10.1200/PO.19.00401>
57. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00120-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00120-0)
58. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol.* 2021;32(2):261-268. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.10.599>
59. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, et al. RET Solvent Front Mutations Mediate Acquired Resistance to Selective RET Inhibition in RET-Driven Malignancies. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):541-549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.006>
60. Lin JJ, Liu SV, McCoach CE, et al. Mechanisms of resistance to selective RET tyrosine kinase inhibitors in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1725-1733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.015>
61. Gou Q, Gou Q, Gan X, Xie Y. Novel therapeutic strategies for rare mutations in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi: <https://doi.org/10.1038/S41598-024-61087-2>
62. Drilon AE, Zhai D, Rogers E, et al. The next-generation RET inhibitor TPX-0046 is active in drug-resistant and naïve RET-driven cancer models. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):3616-3616. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.3616
63. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer.* 2016;122(24):3856-3864. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCR.30252>
64. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533-552. doi: <https://doi.org/10.1038/S41573-020-0068-6>
65. Hong DS, Cabanillas ME, Wheler J, et al. Inhibition of the ras/raf/MEK/ERK and RET kinase pathways with the combination of the multitargeted inhibitor sorafenib and the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in medullary and differentiated thyroid malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):997-1005. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2010-1899>
66. Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, Malek S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(8):533. doi: <https://doi.org/10.1038/S41573-020-0068-6>
67. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>
68. Поляков А.П., Полюкин В.В., Агабабян Т.А. и др. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Published online 2024. [Polyakov AP, Pol'kin VV, Agababayan TA, i dr. Medulyarnyj rak shchitovidnoj zhelezy. Klinicheskie rekomendacii. 2024]
69. Galuppini F, Censi S, Moro M, et al. Micronas in medullary thyroid carcinoma: A state of the art review of the regulatory mechanisms and future perspectives. *Cells.* 2021;10(4). doi: <https://doi.org/10.3390/CELLS10040955>
70. Galuppini F, Bertazza L, Barollo S, et al. MiR-375 and YAP1 expression profiling in medullary thyroid carcinoma and their correlation with clinical-pathological features and outcome. *Virchows Archiv.* 2017;471(5):651-658. doi: <https://doi.org/10.1007/S00428-017-2227-7>
71. Shakiba E, Boroomand S, Kheradmand Kia S, Hedayati M. MicroRNAs in thyroid cancer with focus on medullary thyroid carcinoma: potential therapeutic targets and diagnostic/prognostic markers and web based tools. *Oncol Res.* 2024;32(6):1011-1019. doi: <https://doi.org/10.32604/OR.2024.049235>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия**, к.м.н. [**Anastassia Chevais**, MD, PhD], адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Гаджиева Камила Шамильевна [**Kamila Sh. Gadzhieva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5232-6440>; eLibrary SPIN: 5990-4665; e-mail: kamila_super9@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [**Konstantin Yu. Slashchuk**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@gmail.com

Эбзеева Аминат Канаматовна [**Aminat K. Ebzeeva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-4338>; e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [**Dmitry G. Beltsevich**, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.07.2025. Рукопись одобрена: 18.07.2025. Received: 07.05.2025. Accepted: 06.08.2025

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Гаджиева К.Ш., Слащук К.Ю., Бондаренко Е.В., Эбзеева А.К., Бельцевич Д.Г. Генетическая диагностика наследственных и спорадических форм медуллярного рака щитовидной железы: клиническое значение и перспективы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №1. — С. 30-41. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12832>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Gadzhieva KSh, Slashchuk KYu, Bondarenko EV, Ebzeeva AK, Beltsevich DG. Genetic diagnosis of hereditary and sporadic forms of medullary thyroid cancer: clinical importance and perspectives. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(1):30-41. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12832>