

Обзор литературы

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПОРАДИЧЕСКОГО НЕМЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, А.А. Ильин

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами
 Медицинского радиологического научного центра РАМН
 (директор – академик РАМН А.Ф. Цыб)

Роль соматических мутаций при спорадическом раке щитовидной железы (РЩЖ) в настоящее время изучена недостаточно. Вероятно, они не являются этиологическими факторами канцерогенеза, но, по данным многих исследователей, могут участвовать в патогенезе РЩЖ, определяя его клиническое течение и прогноз. На сегодняшний день основными протоонкогенами, участвующими в развитии злокачественных новообразований ЩЖ считаются *RET/PTC*, *TRK*, *PTEN*, *P53*, *RAS*, *MET*, *PPAR γ* . С помощью генетического исследования ученые пытаются решать проблемы дифференциальной диагностики РЩЖ (цитокератин-19, цитокератин-20, антиген мезотелиальных клеток (Hector Battifora MEsothelial (cell), или HBME-1) и потери гетерозиготности (ЛОН) в коротком плече 3-й хромосомы (ген *VHL* – von Hippel Lindau, 3p26). Недавно в зарубежной литературе появились сообщения об обнаружении активирующих мутаций в гене *BRAF*, наиболее часто встречающихся при меланоме и папиллярном РЩЖ. Прогноз РЩЖ может отражать потеря гетерозиготности (Loss Of Heterozygosity, LOH) как биологическая поломка вообще, а также изменения в гене опухолевой супрессии *P53*, которые чреваты снижением дифференцировки опухоли, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Таким образом, у генетиков и клиницистов остается еще много спорных вопросов о роли генома в патогенезе спорадических случаев РЩЖ. Необходимы дальнейшие исследования в данной области для уточнения влияния генетических поломок на активность опухолевого роста, и следовательно, для определения прогноза клинического течения заболевания с целью выбора адекватной тактики лечения в каждом конкретном случае.

Clinical and Genetic Aspects of Sporadic Non-Medullar Thyroid Cancer

U. Rumjanzeva, P. Rumjanzev, A. Ilyin

Endocrinological Research Center, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The role of somatic mutations in sporadic thyroid cancer is unclear today. Probably they coming out as aetiological factors in carcinogenesis as well as, respectfully to many authors, can to participate in TC pathogenesis and to determine the clinical course and prognosis of the disease. For today as main oncogenes taking part in initiation of thyroid malignant tumors are considered: *RET/PTC*, *TRK*, *PTEN*, *P53*, *RAS*, *MET*, *PPAR γ* . By means of genetic investigations scientists are trying to solve problems with thyroid cancer differentiated diagnostics (cytokeratin-19, cytokeratin-20, mesothelial cells antigen (Hector Battifora MEsothelial (cell) or HBME-1), loss of heterozygosity (LOH) in short arm of 3 chromosome (gene *VHL* – von Hippel Lindau, 3p26). Recently in foreign literature appeared reports of activated mutations in gene *BRAF* which most frequently are occurred in melanoma and papillary TC. Prognosis of thyroid cancer may reflected by the LOH as a biological breakage as well as changes of tumor suppressive gene *P53* which fraught with decrease of disease prognosis. Thus, both researchers and clinicians have many questions concerning the role of genome, particularly in order to precise of genetic abnormality influence on tumor growth and therefore for assessment of clinical prognosis and with aim to chose adequate treatment tactic in each case.

Введение

До недавнего времени общепризнанными этиологическими факторами, способствующими развитию рака щитовидной железы (РЩЖ), считались ионизирующая радиация (облучение населения после аварии на ЧАЭС, облучение головы и шеи в анамнезе), а также дисбаланс йода в окружающей среде, женский пол и расовая принадлежность (например, чаще всего болеют РЩЖ гавайские женщины) [13, 14]. В последнее десятилетие, благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, взгляд на этиологию

и патогенез РЩЖ претерпел значительные изменения. Был выявлен *RET*-протоонкоген, играющий главную роль в этиологии семейных случаев медуллярной карциномы ЩЖ [43]. В то же время роль соматических мутаций при спорадическом РЩЖ изучена недостаточно. Вероятно, они не являются этиологическими факторами канцерогенеза, но, по данным многих исследователей, могут участвовать в патогенезе РЩЖ, определяя его клиническое течение и прогноз. На сегодняшний день основными протоонкогенами, участвующими в развитии злокачест-

венных новообразований ЩЖ считаются *RET/PTC*, *TRK*, *PTEN*, *P53*, *RAS*, *MET*, *PPAR γ* [12].

Поскольку основная масса больших РЩЖ (более 90%) в клинической практике представлена случаями спорадического немедуллярного РЩЖ (НМРЩЖ), мы провели анализ результатов молекулярно-биологических исследований на основании обзора литературы именно при данной патологии. На наш взгляд, можно выделить четыре основных направления исследований, посвященных:

- 1) изучению этиопатогенеза;
- 2) дифференциальной диагностике;
- 3) оценке распространенности опухолевого процесса;
- 4) прогнозирование клинического течения.

1. Изучение этиопатогенеза

Самые многочисленные публикации были посвящены изучению роли перестроек протоонкогена *RET* (локус в участке 10q11.2) в патогенезе ПРЩЖ [1, 20, 28, 31, 41]. Хромосомные химерные перестройки (инверсии и транслокации) в гене *RET* возникают в результате слияния участка, кодирующего тирозинкиназный домен *RET* с 5'-концевым фрагментом одного из генов-доноров, активно транскрибируемых в тиреоцитах. На сегодняшний день обнаружено не менее 16 вариантов химерных перестроек гена *RET*, среди которых наиболее распространены две – *RET/PTC1* и *RET/PTC3*, образующиеся в результате слияния с генами-донорами *H4* и *ELE1* соответственно [10, 42]. Частота обнаружения перестроек *RET/PTC1* и *RET/PTC3* варьирует от 0 до 60% при спорадических ПРЩЖ и от 29 до 86% в индуцированных радиацией случаях [46, 47]. Вариант перестройки *RET/PTC1* более часто встречается у пациентов после внешнего облучения, *RET/PTC3* – у чернобыльских детей. Кроме того, он часто ассоциирован с солидным строением карциномы [12, 26, 36]. Имеются публикации, в которых авторы указывают на причинную роль *RET* в развитии ПРЩЖ [30]. Другие исследователи, напротив, не отводят значимой роли мутациям данного гена в этиопатогенезе РЩЖ [40].

Различные перестройки или сверхэкспрессия онкогена *TRK* (локус в 1q32-41), которые встречаются при ПРЩЖ в 5–25% случаев, также могут влиять на активность тирозинкиназы [29]. Онкогенетическая *TRK*-последовательность является наиболее распространенной и характерной для “спонтанных” форм ПРЩЖ, то есть для опухолей, развитие которых не связано с предшествующей радиацией [39]. Greco A. et al. [16, 17] и Pierotti M.A. et al. [39] сообщили о трех новых онкогенетических последовательностях из семейства *TRK* (*TRK-T1*, *TRK-T2*,

TRK-T3), обнаруженных в клетках папиллярной карциномы ЩЖ.

MET-протоонкоген (расположен на 7q21–q31 участке) кодирует рецепторный белок, состоящий из двух субъединиц α и β , которые соединены между собой дисульфидной связью. Этот трансмембранный тирозинкиназный белок является рецептором к полипептиду, известному как фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) [29]. Было обнаружено, что *MET*-онкоген подвергается амплификации в клетках более 70% исследуемых папиллярных карцином и только в 25% фолликулярных карцином ЩЖ. В клетках анапластического и медуллярного РЩЖ, а также доброкачественных опухолей и нормальной ткани ЩЖ, экспрессии *MET* не выявлено. Обнаружение сверхэкспрессии данного онкогена связывают с высокой клинической и гистологической злокачественностью ПРЩЖ [6].

Известно, что ФРЩЖ относительно чаще развивается в йододефицитных регионах, а ПРЩЖ в большей степени доминирует над фолликулярным в областях с нормальным потреблением йода [48]. То, что некоторую роль в этом играют мутации гена *RAS*, подтверждается наблюдением Shi Y. et al. [45], которые обнаружили, что процент *RAS*-мутаций, преимущественно встречающихся при фолликулярных неоплазмах, выше в регионах с дефицитом йода (85%), чем в обогащенных йодом областях (16%). Данные многих авторов позволяют предположить, что активация *RAS*-протоонкогена играет важную роль в инициации и развитии фолликулярных и в меньшей степени папиллярных опухолей [29].

2. Дифференциальная диагностика

С помощью генетического исследования ученые также пытаются решать проблемы дифференциальной диагностики РЩЖ. Известно, что тонкоигольная аспирационная биопсия новообразования ЩЖ не позволяет провести дифференциальную диагностику между фолликулярной аденомой (ФА) и фолликулярным раком ЩЖ (ФРЩЖ) [22]. В качестве молекулярных маркеров некоторыми авторами в настоящее время рассматриваются только цитокератин-19 и антиген мезотелиальных клеток (Nectin Battifora MEsothelial (cell), или НВМЕ-1), содержание которых в опухоли определяется иммунохимическим методом. Однако ввиду большого количества ложноположительных результатов точность этих тестов не превышает 80%, поэтому их результаты рекомендуется учитывать при выборе тактики лечения за “пограничными” по критерию злокачественности опухолями ЩЖ [34]. Еще один маркер, по мнению ряда авторов, позволяющий дифференцировать ФРЩЖ и ФА ЩЖ, это потеря гетерозиготности

(LOH) в коротком плече 3-й хромосомы (ген VHL — von Hippel Lindau, 3p26), которая не встречается при ФА и ПРЩЖ [19, 21].

В качестве биомаркеров злокачественности опухоли рассматривались TPO, TP53, теломераза, HMVE-1, галектин-3, perioxosome proliferator-activated receptor gamma (*PPAR γ*). Возлагавшиеся надежды не оправдались на практике ввиду того, что экспрессия этих биомаркеров имела в большей или меньшей степени и при доброкачественных процессах в ЩЖ [18, 32, 33]. В настоящее время проводятся исследования роли LOH в гене VHL в оценке злокачественности ФРЩЖ. По предварительным данным наличие указанных изменений характерно для высокой злокачественности и прогрессии заболевания [19, 21].

Недавно были опубликованы данные об активирующей точечной мутации гена *BRAF* при ПРЩЖ. Это альтернативный *RET* сигнальный путь, поэтому он интересен как с диагностической, так и с патогенетической точки зрения. По данным Nikiforova M. N. et al. [37], мутации этого гена встречались при ПРЩЖ в 38% случаев, при низкодифференцированных карциномах — у 13% больных, у пациентов с анапластическим РЩЖ — в 10% случаев. Мутаций гена *BRAF* не было обнаружено при других гистологических вариантах РЩЖ (фолликулярном, медулярном), а также в аденомах и доброкачественных гиперпластических узлах. Частота *BRAF*-мутаций увеличивается с возрастом и чаще встречается при классическом варианте гистологического строения. Причем во всех *BRAF*-положительных случаях низкодифференцированного и анапластического РЩЖ присутствовали участки ПРЩЖ (мутации обнаруживались как в дифференцированных, так и в недифференцированных компонентах). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что мутация гена *BRAF* характерна только для папиллярной карциномы и низкодифференцированной и анапластической карцином, возникающих из ПРЩЖ.

3. Оценка распространенности опухолевого процесса

Обнаружение в крови циркулирующих клеток рака щитовидной железы есть доказательство отдаленной диссеминации опухолевого процесса. Имеются работы по определению в крови митохондриальной РНК (мРНК) тиреоглобулина (ТГ) методом реверсивной транскриптазной полимеразной цепной реакции (РТ-ПЦР) [5]. Во многих работах было продемонстрировано, что определение мРНК ТГ позволяет повысить возможности ранней диагностики отдаленных метастазов [15]. Однако специфичность этого теста не была подтверждена другими авторами,

поэтому целесообразность использования данного метода диагностики обсуждается [49].

В настоящее время продолжается поиск прогностических факторов, по которым можно будет судить о дальнейшем развитии заболевания у каждого конкретного пациента. Так, Schmitz-Winnenthal F. H. et al. [44] исследовали экспрессию цитokerатина-20 (СК 20) с помощью РТ-ПЦР в крови и опухолевой ткани больных дифференцированным и анапластическим РЩЖ. Оказалось, что у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами чаще обнаруживали в крови СК 20, чем у больных без метастазов, тогда как наличие СК 20 в опухолевой ткани не выявило четкой корреляции со стадией опухолевого процесса. Таким образом, СК-позитивные пациенты, по мнению авторов, имеют худший прогноз по сравнению с СК-негативными больными. Schmitz-Winnenthal F. H. et al. считают, что СК 20 может стать маркером в дифференцировке РЩЖ.

4. Прогнозирование клинического течения

Недавно в зарубежной литературе появились сообщения об обнаружении активирующих мутаций в гене *BRAF*, наиболее часто встречающихся при меланоме и папиллярном РЩЖ [2, 25]. *RAF*-киназа является компонентом Ras-Raf-MEK-ERK MAP-киназного (Mitogen Activated Protein) пути, использующегося для клеточных функций, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка и программируемая клеточная смерть [38]. Среди трех генов *RAF* (*A-RAF*, *B-RAF* и *C-RAF*), которые кодируют цитоплазматические серин/треонин-киназы, *B-RAF* является сильнейшим активатором этого сигнального пути. Наиболее часто выявляется трансверсия T1796A в кодоне 599 гена *BRAF*, приводящая к замене Val→Glu.

Первые публикации о наличии мутации гена *BRAF* появились в 2003 г. [4, 25], причем эти мутации встречаются исключительно при папиллярном раке. Частота мутаций гена *BRAF* при ПРЩЖ варьирует от 11 до 83% [23, 27] и зависит от выборки больных. По мнению многих исследователей, частота мутаций *BRAF* встречается в старших возрастных группах, а для молодого контингента наличие данных мутаций нехарактерно [27, 35, 37]. Некоторые авторы пришли к выводу, что наличие мутаций гена *BRAF* предопределяет более высокий потенциал опухолевого роста и метастатической диссеминации [23, 35, 37].

Изменения в гене опухолевой супрессии P53 чреваты снижением дифференцировки опухоли, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Повышение выработки P53 отражает снижение степени дифференцировки карциномы. Так, гиперпродукция P53 при ПРЩЖ обнаружена в 11% случаев,

при ФРЩЖ — в 14%, низкодифференцированный ПРЩЖ — в 25–41%, анапластический РЩЖ — 71% случаев [7, 9].

За транспорт йода в тиреоидные клетки отвечает натрий-йодный насос (Natrium-Iodine Simporter — NIS), активность которого напрямую коррелирует со степенью дифференцировки карциномы и потенциальным ответом на радиоiodтерапию [3]. Изучение работоспособности генов, кодирующих белок, обеспечивающий, в свою очередь, закачку йода в тиреоцит, является важным в изучении прогноза заболевания [8].

Потеря гетерозиготности (Loss Of Heterozygosity — LOH) как биологическая поломка вообще также может отражать прогноз РЩЖ. Так, потеря гетерозиготности в 10q23 (локус *PTEN*) обнаруживается в 5–21% случаев ПРЩЖ, в 7–30% случаев ФРЩЖ и в 35–59% случаев анапластического РЩЖ [11]. По данным Kitamura Y. et al. [24], потеря гетерозиготности в 19p13.2 встречалась только при АРЩЖ в 36% случаев. LOH в гене *VHL* по результатам некоторых исследователей [19, 21] является специфичным маркером для оценки прогноза при ФРЩЖ — наличие указанных изменений характерно для повышенной смертности от заболевания. Авторы считают, что выявление LOH в коротком плече 3-й хромосомы поможет оценить степень опухолевой прогрессии у больных фолликулярной карциномой ЩЖ.

Таким образом, у генетиков и клиницистов остается еще много спорных вопросов о роли генома в патогенезе спорадических случаев РЩЖ. К тому же необходимы дальнейшие исследования в данной области для уточнения влияния генетических поломок на активность опухолевого роста, и следовательно, для определения прогноза клинического течения заболевания с целью выбора адекватной тактики лечения в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Bevan S., Pal T., Greenberg C.R. et al. A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial non-medullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. N 8. P. 3701–3704.
2. Brose M.S., Volpe P., Feldman M. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma // *Cancer Res.* 2002. V. 62. N 23. P. 6997–7000.
3. Castro M.R., Bergert E.R., Goellner J.R. et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodine symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. N 11. P. 5627–5632.
4. Cohen Y., Xing M., Mambo E. et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. V. 95. N 8. P. 625–627.
5. Denizot A., Delfino C., Dutour-Meyer A. et al. Evaluation of quantitative measurement of thyroglobulin mRNA in the follow-up of differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2003. V. 13. N 9. P. 867–872.
6. Di Renzo M.F., Olivero M., Ferro S. et al. Overexpression of the c-Met/HGF receptor gene in human thyroid carcinomas. // *Oncogene.* 1992. V. 7. N 12. P. 2549–2553.
7. Dobashi Y., Sakamoto A., Sugimura H. et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 1993. V. 17. N 4. P. 375–381.
8. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocr. Rev.* 2003. V. 24. N 1. P. 48–77.
9. Donghi R., Longoni A., Pilotti S. et al. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland // *J. Clin. Invest.* 1993. V. 91. N 4. P. 1753–1760.
10. Fugazzola L., Pierotti M.A., Viganò E. et al. Molecular and biochemical analysis of RET/PTC4, a novel oncogenic rearrangement between RET and ELE1 genes in a post-Chernobyl papillary thyroid cancer // *Oncogene.* 1996. V. 13. N 5. P. 1093–1097.
11. Gimm O., Perren A., Weng L.P. et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors // *Am. J. Pathol.* 2000. V. 156. N 5. P. 1693–1700.
12. Gimm O., Chi H., Dahia L.M. et al. Somatic mutation and germline variants of MINPP1, a phosphatase gene located in proximity to PTEN on 10q23.3, in follicular thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 86. N 4. P. 1801–1805.
13. Gimm O. Thyroid cancer // *Cancer letters.* 2001. V. 163. P. 143–156.
14. Nagataki S., Nystrom E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer // *Thyroid.* 2002. V. 12. N 10. P. 889–894.
15. Grammatopoulos D., Elliott Y., Smith S.C. et al. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer // *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 2003. V. 56. N 3. P. 162–166.
16. Greco A., Pierotti M.A., Bongarzone I. et al. Trk-T1 is a novel oncogene formed by the fusion of tpr and trk genes in human papillary thyroid carcinomas // *Oncogene.* 1992. V. 7. N 2. P. 237–242.
17. Greco A., Miranda C., Pagliardini S. et al. Chromosome 1 rearrangements involving the genes TPR and NTRK1 produce structurally different thyroid-specific TRK oncogenes // *Genes Chrom. Cancer.* 1997. V. 19. N 2. P. 112–123.
18. Haugen B.R., Nawaz S., Markhom N. et al. Telomerase activity in benign and malignant thyroid tumors // *Thyroid.* 1997. V. 7. N 3. P. 334–342.
19. Herrmann M.A., Hay I.D., Bartelt D.H. Jr. et al. Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers // *J. Clin. Invest.* 1991. V. 88. N 5. P. 1596–1604.
20. Houlston R.S., Stratton M.R. Genetics of non-medullary thyroid cancer // *Q. J. Med.* 1995. V. 88. N 10. P. 685–693.
21. Hunt J.L., Yim J.H., Tometsko M. et al. Loss of heterozygosity of the VHL gene identifies malignancy and predicts death in follicular thyroid tumors // *Surgery.* 2003. V. 134. N 6. P. 1043–1047; discussion P. 1047–1048.
22. Kesmodel S.B., Terhune K.P., Canter R.J. et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* 2003. V. 134. N 6. P. 1005–1012.

23. Kim K.H., Kang D.W., Kim S.H. et al. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population // *Yonsei Med. J.* 2004. V. 45. N 5. P. 818–821.
24. Kitamura Y., Shimizu S., Tanaka K. et al. Allelotyping of anaplastic thyroid carcinoma: frequent allelic losses on 1q, 9p, 11, 17, 19p, and 22q // *Genes chrom. Cancer.* 2000. V. 27. N 3. P. 244–251.
25. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // *Cancer Res.* 2003. V. 63. N 7. P. 1454–1457.
26. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchick E.P. et al. A new form of RET rearrangement in thyroid carcinomas of children after the Chernobyl accident // *Oncogene.* 1996. V. 13. N 5. P. 1099–1102.
27. Kumagai A., Namba H., Saenko V.A. et al. Low frequency of BRAFT1796A mutations in childhood thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. V. 89. N 9. P. 4280–4284.
28. Lesueur F., Stark M., Tocco T. et al. Genetic heterogeneity in familial non-medullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG 1 and TCO in 56 families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. N 6. P. 2157–2162.
29. Lewinski A. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review) // *Endocr. Regul.* 2000. V. 34. P. 99–113.
30. Loh K.C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series // *Thyroid.* 1997. V. 7. N 1. P. 107–113.
31. Lote K., Andersen K., Nordal E. et al. Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma // *Cancer.* 1980. V. 46. N 5. P. 1291–1297.
32. Marques A.R., Espadinha C., Catarino A.L. et al. Expression of PAX8-PPAR α rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses // *Am. J. Surg. Pathol.* 2002. V. 87. N 8. P. 3947–3952.
33. Martins L., Matsuo S.E., Ebina K.N. et al. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. N 10. P. 4806–4810.
34. Mase T., Funahashi H., Koshikawa T. et al. HBME-1 Immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm // *Endocr. J.* 2003. V. 50. N 2. P. 173–177.
35. Namba H., Nakashima M., Hayashi T. et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. N 9. P. 4393–4397.
36. Nikiforov Y.E., Rowland J.M., Bove K.E. et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children // *Cancer Res.* 1997. V. 57. N 9. P. 1690–1694.
37. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. N 11. P. 5399–5404.
38. Peyssonnaud C., Eychene A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation // *Biol. Cell.* 2001. V. 93. N 1. P. 53–62.
39. Pierotti M.A., Bongarzone I., Borrello M.G. et al. Cytogenetics and molecular genetics of carcinomas arising from thyroid epithelial follicular cells // *Genes Chrom. Cancer.* 1996. V. 16. N 1. P. 1–14.
40. Rios A., Rodriguez J.M., Illana J. et al. Familial papillary carcinoma of the thyroid: report of three families. // *Eur. J. Surg.* 2001. V. 167. N 5. P. 339–343.
41. Ron E., Kleinerman R.A., Boice J.D. et al. A population-based case-control study of thyroid cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1987. V. 79. N 1. P. 1–12.
42. Santoro M., Dathan N.A., Berlingheri M.T. et al. Molecular characterization of RET/PTC3, a novel rearranged version of the RET oroto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma // *Oncogene.* 1994. V. 9. N 2. P. 509–516.
43. Schlumberger M. Inheritable forms of thyroid carcinoma // *Thyroid International.* 2000. N 4. P. 3–8.
44. Schmitz-Winnenthal F.H., Weckauf H., Haufe S. et al. Detection and prognostic relevance of cytokeratin 20 in differentiated and anaplastic thyroid carcinomas by RT-PCR // *Surgery.* 2003. V. 134. N 6. P. 964–971.
45. Shi Y., Zou M., Schmidt H. et al. High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumors in an iodide-deficient area // *Cancer Res.* 1991. V. 51. N 10. P. 2690–2693.
46. Tallini G., Asa S.L. RET oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. // *Adv. Anat. Pathol.* 2001. V. 8. N 6. P. 345–354.
47. Tuttle R.M., Becker D.V. The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium // *Semin. Nucl. Med.* 2000. V. 30. N 2. P. 133–140.
48. Williams E.D. Mechanisms and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man. // *Mutation Res.* 1995. V. 333. N 1. P. 123–129.
49. Wingo S.T., Ringel M.D., Anderson J.S. et al. Quantitative reverse transcription-PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood in healthy subjects // *Clin. Chem.* 1999. V. 45. N 6. P. 785–789.