

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© В.А. Качко^{1*}, Н.М. Платонова², В.Э. Ванушко², Б.М. Шифман²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием эндокринных желез. Молекулярная диагностика при опухолях щитовидной железы широко исследуется в последние несколько десятилетий. Это один из немногих видов рака, заболеваемость которым в последние годы возросла от микрокарцином до распространенных форм большого размера, во всех возрастных группах, от детей до пожилых людей. Большинство исследований сосредоточено на исследовании генетической основы, поскольку наши современные знания о генетическом фоне различных форм рака щитовидной железы далеки от полноты. Молекулярно-генетические исследования имеют несколько основных направлений: во-первых, дифференциальная диагностика опухолей щитовидной железы, во-вторых, прогностическое значение выявленных мутаций при раке щитовидной железы, в-третьих, таргетная терапия при агрессивных или резистентных к радиоактивному йоду формам рака щитовидной железы. В данном обзоре мы хотели обновить наше понимание и описать преобладающие достижения молекулярной генетики рака щитовидной железы, сосредоточившись на основных генах, связанных с патологией, и возможности их применения в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: молекулярная диагностика; молекулярно-генетические маркеры; опухоли щитовидной железы; рак щитовидной железы; таргетная терапия.

THE ROLE OF MOLECULAR TESTING IN THYROID TUMORS

© Vera A. Kachko^{1*}, Nadezhda M. Platonova², Vladimir E. Vanushko², Boris M. Shifman²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyroid cancer is the most common endocrine gland cancer. In the last few decades, the molecular diagnostics for thyroid tumors have been widely researched. It is one of the few cancers whose incidence has increased in recent years from microcarcinomas to common, large forms, in all age groups, from children to the elder people. Most researches focus on the genetic basis, since our current knowledge of the genetic background of various forms of thyroid cancer is far from being complete. Molecular and genetic research has several main directions: firstly, differential diagnosis of thyroid tumors, secondly, the prognostic value of detected mutations in thyroid cancer, and thirdly, targeted therapy for aggressive or radioactive iodine-resistant forms of thyroid cancer. In this review, we wanted to update our understanding and describe the prevailing advances in molecular genetics of thyroid cancer, focusing on the main genes associated with the pathology and their potential application in clinical practice.

KEYWORDS: molecular diagnostics; molecular genetic markers; thyroid tumors; thyroid cancer; targeted therapy.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ПОИСКА И ОТБОРА ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ОБЗОР

В обзорной рукописи были использованы научные публикации международной базы данных MEDLINE и clinicaltrials.gov. Поиск проведен в период с марта по июнь 2020 г. В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2010 г. по настоящее время, ключевые слова: molecular testing, thyroid tumors, thyroid cancer, target therapy, *RET*, *RET/PTC*, *BRAF*, *PAX8-PPAR γ* , *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *CTNNB1*, *TERT*, *GNAS*, *PTEN*, *EIF1AX*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *TSHR*, поисковые запросы: diagnosis of thyroid neoplasms, mutations in thyroid cancer, diagnosis of thyroid tumors, molecular testing of thyroid nodules, diagnosis and management of thyroid nodules, advanced thyroid cancers,

mutations in indeterminate thyroid nodules, targeted therapy, radioactive iodine refractory thyroid cancer.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью современных методов диагностики частота обнаружения опухолей щитовидной железы (ЩЖ) достаточно высока, так, узлы ЩЖ имеют около 50% пациентов в возрасте 60 лет [1]. И хотя распространенность заболевания зависит от исследуемой популяции, методов, используемых для обнаружения, основной задачей клиницистов остается своевременная диагностика злокачественных форм. Среди опухолей ЩЖ распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) составляет около 5% [2]. Тонкоигольная аспирационная

биопсия (ТАБ) является стандартной диагностической процедурой при образованиях ЩЖ более 1 см [3], однако она имеет ряд ограничений, таких как необходимость проведения опытными специалистами под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) для обеспечения точности попадания в очаг с дальнейшим исследованием опытным патоморфологом, поскольку клеточные особенности могут быть трудны для интерпретации. Примерно 20–30% заключений ТАБ классифицируются как «неопределенные», относящиеся к диагностическим категориям III–V по классификации Bethesda [4–5]. Среди хирургически резецированных опухолей ЩЖ, цитологически оцениваемых как «неопределенные», злокачественными поражениями являются примерно 15–30% случаев. В результате большинство удаленных опухолей являются доброкачественными и не требуют такого радикального подхода в лечении. Это имеет огромное значение для пациента, поскольку проведение ненужной операции связано с последующей гормональной терапией и наблюдением у эндокринолога на протяжении всей жизни и может привести к послеоперационным осложнениям и снижению качества жизни пациентов. А кроме того, еще один важный вопрос — это высокая стоимость проводимого хирургического лечения и послеоперационного наблюдения [6]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость в методах дооперационной диагностики, которые помогут уменьшить число неоправданных операций, ответив на вопрос о природе образования.

РЩЖ является наиболее распространенным эндокринным раком с увеличением общей заболеваемости за последние 25 лет примерно в два раза. РЩЖ составляет 2% всех видов рака [7]. РЩЖ — это шестой по распространенности рак у женщин, которые в три раза чаще заболевают им в сравнении с мужчинами. Около 2% случаев заболевания приходится на детей и подростков. В целом 5-летняя выживаемость пациентов с РЩЖ составляет 98%. Однако выживаемость зависит от многих факторов, таких как специфический патоморфологический тип РЩЖ и стадия заболевания [8].

В зависимости от клеток, из которых образовалась опухоль, можно выделить несколько типов и гистологических подтипов РЩЖ, каждый из которых имеет различные характеристики и прогноз. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) происходит из фолликулярных клеток и встречается примерно в ~95% всех случаев заболевания. ВДРЩЖ делится на четыре группы: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), который составляет более 85% случаев, фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) — ~10% из общего числа случаев, низкодифференцированный рак щитовидной железы (НДРЩЖ), на долю которого приходится лишь 1–1,5% всех случаев заболевания, и анапластический рак (АРЩЖ) (<1%). Последние две формы представляют собой более агрессивные формы РЩЖ, в сравнении с ПРЩЖ и ФРЩЖ [9]. Из общего числа случаев 10% ВДРЩЖ развиваются в течение первых двух десятилетий жизни [10]. Около 5% из них представлены в виде семейных форм, а остальные 95% носят спорадический характер.

Кроме того, около ~5% случаев РЩЖ происходит из парафолликулярных клеток и является медуллярным

раком щитовидной железы (МРЩЖ) [10]. Считается, что около 75% всех метастазов являются спорадическими, а остальные 25% соответствуют наследственным синдромам, известным как множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (MEN2). MEN2 включает в себя три клинически различимых типа: MEN2A, MEN2B и семейный МРЩЖ. Семейные не медуллярные РЩЖ являются очень редкими (всего 3–9% всех случаев). Более того, только 5% семейных форм включены в специфические синдромы: Коудена, Гарднера, Вернера, Ли–Фраумени, Мак-Кьюна–Олбрайта, Карнея или DICER1 [11, 12]. Молекулярно-генетические исследования последних лет привели к идентификации некоторых генов, ассоциированных с РЩЖ как с семейными, так и спорадическими формами. И поскольку до конца роль идентифицированных мутаций не установлена, для дальнейшего развития необходимы дополнительные исследования с расширением числа наблюдений [11–15]. Поэтому в данном обзоре мы хотели обобщить современные знания о молекулярных основах РЩЖ и определить гены, которые могут влиять на его развитие.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЩЖ характеризуется молекулярными изменениями, такими как активирующие/инактивирующие мутации, перестройки, делеции и изменения числа копий в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз [16]. В канцерогенезе РЩЖ участвует несколько основных сигнальных путей. С помощью рецепторов регистрируются все меж- и внутриклеточные сигналы, далее они обрабатываются посредством каскада точно согласованных действий сигнальных путей, которые направляют работу ядерных белков. Основным моментом в функционировании сигнальной трансдукции являются контроль и регуляция генной экспрессии. Клетка реагирует на поступающие сигналы, интегрирует их и посредством активации или подавления активности тех или иных генов преобразует в требуемый клеточный ответ. Любые нарушения регуляции или разлад равновесия сигнальных процессов приводят к серьезным последствиям как для отдельной клетки, так и для всего организма. И в первую очередь это относится к ключевым клеточным процессам: пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Так, регуляторные нарушения зачастую вызваны мутациями в протоонкогенах или генах опухолевой супрессии, что ведет к малигнизации клеток и развитию канцерогенеза. Опухолевый рост и прогрессирование РЩЖ тесно связаны с соматическими точечными мутациями в генах *BRAF*, *RAS* и *RET*. Данные мутации способствуют активации сигнальных путей пролиферации митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), являющихся ключевыми в развитии РЩЖ (рис. 1). Как только экспрессия генов изменяется, начинается развитие РЩЖ, происходят усиление пролиферации клеток, их неограниченный рост и потеря дифференцировки, активация ангиогенеза, инвазии. Сигнальный путь WNT является сигнальным каскадом, в котором

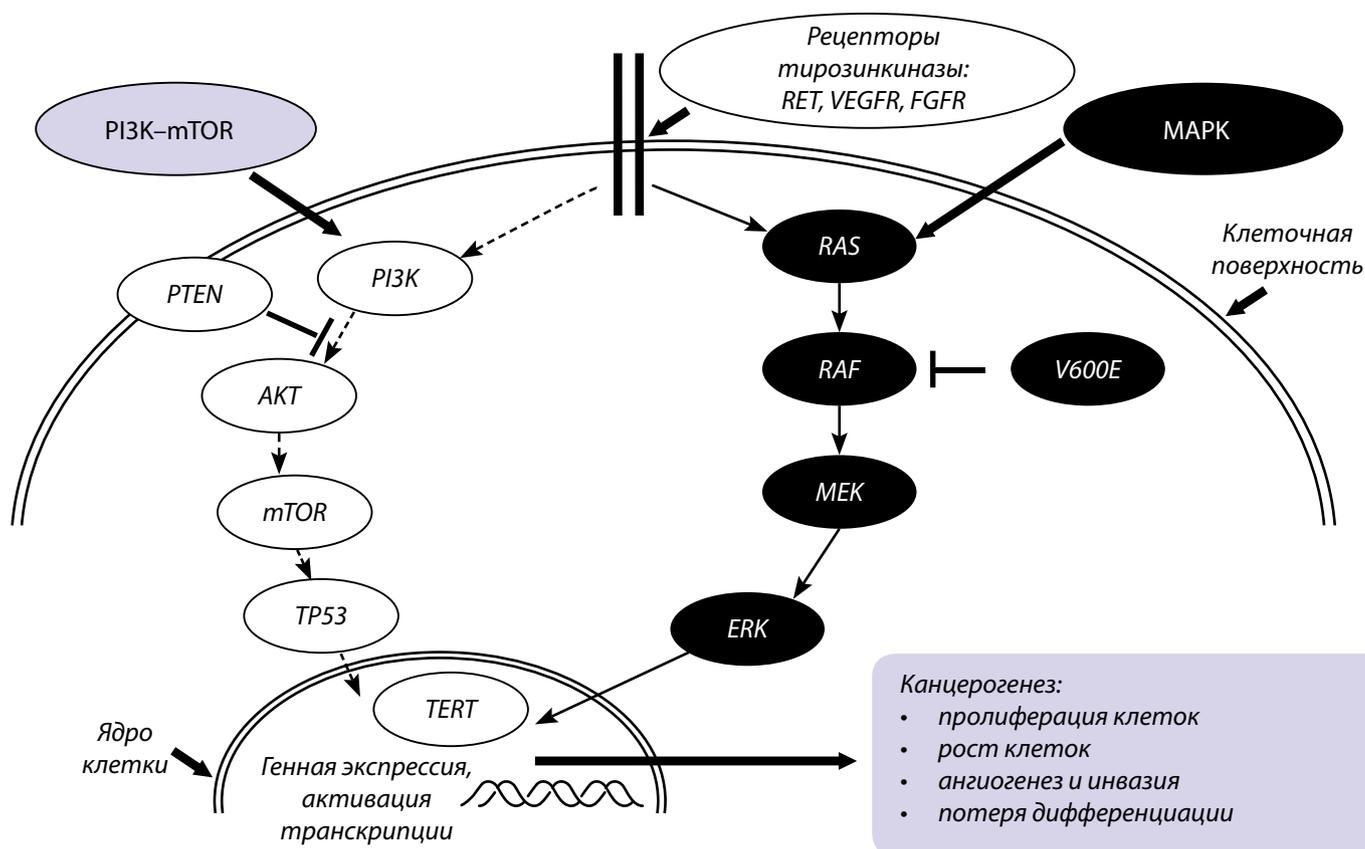


Рисунок 1. Ключевые молекулярные сигнальные пути, участвующие в развитии рака щитовидной железы PI3K-mTOR, MAPK.

задействованы белки, являющиеся супрессорами опухолевого роста, необходимыми для полноценного эмбрионального развития, поддержания фенотипа клеток и дифференцировки. Сигнальные пути рецептора тирозинкиназы (RTK), пути p53 и p73 также вовлечены в многоступенчатый процесс клеточного взаимодействия при РЩЖ, модулируют ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку [10, 17]. Изменения всех этих каскадов могут быть связаны между собой различными механизмами, включая генетические и эпигенетические модификации в рецепторах путей и эффекторах [18].

Наиболее значимые генетические изменения, связанные с опухолями щитовидной железы с указанием их локализации, основного типа изменений и варианта происхождения мутаций, включены в таблицу 1.

Соматические мутации RET

Ген *RET* (от англ. Rearranged During Transfection, в переводе — перестроенный в процессе трансфекции) кодирует один из рецепторов тирозинкиназы, расположенной на клеточной поверхности молекулы, участвующий в передаче клеточных сигналов семейства глиальных производных нейротрофических факторов, которые передают сигналы для клеточного роста и дифференциации [20].

Соматические точечные мутации *RET* выявляются в 40–50% спорадических МРЩЖ и связаны с худшим прогнозом для пациентов [21].

При ПРЩЖ перестройки *RET* (*RET/PTC* (от англ. Papillary Thyroid Carcinoma, в переводе ПРЩЖ)), по-видимому, являются ранним событием в канцерогенезе, причем

у пациентов с ПРЩЖ они выявляются в 10–20% случаев. Перестройки *RET/PTC* ассоциированы со спорадическими и радиационно-индуцированными ПРЩЖ [20]. Основных онкопротеинов *RET/PTC* изучено более 10: *RET/PTC1*, *RET/PTC2*, *RET/PTC3*, *RET/PTC4*, *RET/PTC5*, *RET/PTC6*, *RET/PTC7*, *RET/PTC8*, *RET/PTC9*, *RET/ELKS*, *RET/PCM1*, *RET/RFP*, *RET/HOOK3*, наиболее распространенными из них являются перестройки *RET/PTC1* (70% случаев) и *RET/PTC3* (до 30% случаев). Они являются наиболее изученными молекулярными событиями при ПРЩЖ и определяющими при оценке опухолей ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением [15].

Соматические мутации BRAF

Ген *BRAF* кодирует серин-треонин-киназу, которая активирует эффекторы MAPK-пути [15]. Мутации в гене *BRAF* связаны с развитием рака, так как под контролем факторов роста и гормонов активация этого пути в норме регулирует сохранение и пролиферацию клеток, а нарушения стимуляции данного пути могут приводить к избыточной клеточной пролиферации и к ошибочной устойчивости к апоптозу.

Мутации в гене *BRAF* обнаруживаются у пациентов с ПРЩЖ в 30–67% случаев. Наиболее частая мутация в гене *BRAF* — это мутация *BRAFV600E* (p.Val600Glu, широко известная как V600E), которая обнаруживается в 95% случаев, используется в качестве биомаркера риска при ПРЩЖ [24]. Она относится к мутациям с высокой киназной активностью, как и другие, реже встречающиеся мутации Glu586Lys, Val600Asp, Val600Lys, Val600Arg, Lys601Glu и др.

Таблица 1. Наиболее значимые генетические изменения при опухолях щитовидной железы.

Ген	Локализация (хромосома (Chr))	Тип изменений	Происхождение мутаций	Заболевание	Источник данных
<i>RET</i>	Chr 10	<i>RET/PTC</i> перестройка	Соматические	ПРЩЖ	[19, 20]
		Точечные мутации	Соматические	Спорадический МРЩЖ	[15]
			Герминальные	<i>MEN2A</i> , <i>MEN2B</i> и семейные формы МРЩЖ	[21, 22]
<i>BRAF</i>	Chr 7	V600E мутация (p.Val600Glu)	Соматические	ПРЩЖ	[15, 23]
		Точечные мутации	Соматические	АРЩЖ	
<i>RAS</i>	<i>NRAS</i> Chr 1	Точечные мутации	Соматические	ФА, ФРЩЖ, ПРЩЖ, фолликулярный вариант ПРЩЖ, НРЩЖ и АРЩЖ	[23, 24, 25]
	<i>KRAS</i> Chr 12				
	<i>HRAS</i> Chr 11				
<i>PTEN</i>	Chr 10	Инсерции, делеции, соединения	Герминальные	Синдром Коудена 1	[15, 26]
<i>PIK3A</i>	Chr 3	Точечные мутации	Соматические	ПРЩЖ	[27]
			Герминальные	Синдром Коудена 5	[28]
<i>AKT1</i>	Chr 14	Точечные мутации	Герминальные	Синдром Коудена 6	[29]
<i>TERT promoter</i>	Chr 5	Точечные мутации, в том числе в сочетании с <i>BRAF</i> и <i>RAS</i> мутациями	Соматические	АРЩЖ и тяжелые формы семейного не медулярного РЩЖ	[30, 31]
<i>TP53</i>	Chr 17	Точечные мутации	Соматические	АРЩЖ и НРЩЖ	[32,33]
			Герминальные	Синдром Ли-Фраумени	[34]
<i>MET</i>	Chr 7	Точечные мутации	Соматические	МРЩЖ	[35]
<i>ALK</i>	Chr 2	Генные перестройки	Соматические	ПРЩЖ, АРЩЖ и НРЩЖ	[36]
<i>CTNNB1</i>	Chr 3	Точечные мутации	Соматические	ПРЩЖ	[15]
<i>JAK3</i>	Chr 19	Точечные мутации	Соматические	ФРЩЖ	[37]
<i>CHEK2</i>	Chr 22	Делеции и точечные мутации	Герминальные	Синдром Ли-Фраумени 2	[38]
<i>APC</i>	Chr 5	Точечные мутации	Соматические	ПРЩЖ	[15,39]
			Герминальные	Синдром Гарднера	
<i>GNAS</i>	Chr 20	Точечные мутации	Соматические	УКЗ, ФА	[40]
<i>TSHR</i>	Chr 14	Точечные мутации	Соматические	ФА	[41]
<i>EIF1AX</i>	Chr X	Точечные мутации	Соматические	ФА, ФРЩЖ, НРЩЖ	[42]
<i>NTRK1/3</i>	Chr 15	Точечные мутации и хромосомные перестройки	Соматические	ПРЩЖ	[43]

Частота злокачественных опухолей в *BRAF*-позитивных образцах ТАБ составляет 99,8% [28]. В образцах с неопределенным цитологическим заключением мутация *BRAF* выявляется от 15 до 39% случаев. Таким образом, определение мутации *BRAF* V600E может значительно улучшить точность дооперационной диагностики ПРЩЖ [5].

Соматические мутации *RAS*

Гены *RAS* (*H*-, *N*-, *K*-*RAS*) кодируют участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста цитоплазматические белки. Они играют важную роль в дифференцировке, клеточном росте и миграции. Локализация мутаций *RAS* чаще всего встречается в экзоне 3 (кодоны 59 и 61), реже в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) или 4 (кодоны 117 и 146) [10, 44]. Точечные мутации генов *RAS* встречаются в фолликулярной аденоме (ФА), ФРЩЖ (40–53%), ПРЩЖ (0–20%), фолликулярном варианте ПРЩЖ (17–25%), НДРЩЖ и АРЩЖ (20–60%) [23–25]. Мутация в экзоне 3 кодона 61 *NRAS* выявлялась в фолликулярных опухолях в четыре раза чаще, чем при ПРЩЖ, и это вторая по частоте распространенности точечная мутация после мутации *BRAF* V600E с частотой встречаемости 8,5% [24]. Таким образом, мутации *RAS* ассоциируются с фолликулярными опухолями, которые могут переходить от преинвазивного поражения к истинной злокачественности, будь то ФРЩЖ, ПРЩЖ или фолликулярный вариант ПРЩЖ, который наиболее трудно диагностируется при ТАБ [5].

Соматические мутации *PAX8-PPAR γ*

Белок слияния *PAX8-PPAR γ* является продуктом хромосомной транслокации. Соматические мутации *PAX8-PPAR γ* связаны с ФРЩЖ и выявляются в 30–40% случаев [45].

Соматические мутации *TERT*

Ген *TERT* кодирует каталитическую субъединицу теломеразной обратной транскриптазы, которая выполняет ключевую роль в поддержании длины теломер. Наиболее распространенной мутацией *TERT* является C228T, реже C250T. Точечные мутации гена *TERT* не обнаружены при доброкачественных опухолях ЩЖ и при МРЩЖ, частота встречаемости при ВДРЩЖ невысока и составляет 10% [46, 47], однако достаточно велика при НДРЩЖ (40%) и АРЩЖ (до 73%) [5, 30, 31]. Обнаружение данной мутации при ТАБ может значительно улучшить дооперационную диагностику более агрессивных форм РЩЖ.

Соматические мутации *EIF1AX*

Ген *EIF1AX* кодирует участвующий в трансляции цитоплазматический белок. Наиболее часто мутации *EIF1AX* встречаются в экзонах 2, 5 и 6. Мутации гена *EIF1AX* обнаруживаются при РЩЖ, чаще при ПРЩЖ и АРЩЖ, но и при таких доброкачественных новообразованиях, как ФА. Еще несколько случаев РЩЖ были ассоциированы с сочетанием мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS*. Одновременное обнаружение мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS* при фолликулярных опухолях ЩЖ однозначно говорит о злокачественном характере опухоли, что может быть использовано в диагностике опухолей ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением [42].

Другие значимые мутации при РЩЖ

Перестройки с участием гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*) и стриатина (*STRN*) активируют *ALK*-киназу, индуцируя канцерогенез. Такое слияние может представлять собой терапевтическую мишень для пациентов с высокоагрессивными типами РЩЖ [48].

Ген *NTRK* относится к кодирующим рецепторы тирозинкиназы. Перестройки гена *NTRK* приводят к активации сигнального пути *MAPK*. Распространенность перестроек *NTRK* составляет примерно 1–5% при ПРЩЖ и с более высокой частотой встречается у пациентов с историей облучения. Кроме того, перегруппировка *ETV6-NTRK3* найдена исключительно при фолликулярном варианте ПРЩЖ, вместе с *STRN-ALK* они рецидивизируют и отсутствуют при доброкачественных поражениях, что может быть полезно для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ [49, 50].

Мутации гена *PIK3* являются активирующими и, как правило, происходят в горячих точках экзона 9 и 20. Они были выявлены при ФРЩЖ и АРЩЖ [5], как и соматические мутации *PTEN*. При наследовании мутаций *PTEN* у пациентов с синдромом Каудена повышен риск развития ФРЩЖ [5].

TP53 является опухолевым супрессором, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК. Точечные мутации *TP53* обнаруживаются в 50–80% АРЩЖ и при НДРЩЖ или при запущенных формах РЩЖ [5].

Мутации гена *CTNNB1* (бета-катенин) активируют в *WNT* сигнальный путь. Частота встречаемости точечных мутаций в экзоне 3 гена *CTNNB1* при АРЩЖ — более чем в 60% случаев [5].

При АРЩЖ накопление нескольких онкогенных изменений эквивалентно повышенному уровню дифференцировки и агрессивности [51]. Роль, которую *p53* играет в канцерогенезе щитовидной железы, хорошо известна, но роль остальных членов семьи *p53* в РЩЖ нуждается в дальнейших исследованиях. Все больше данных свидетельствует о том, что такие члены семьи благоприятствуют развитию множественных вариантов РЩЖ, и, кроме того, они используются в качестве терапевтических мишеней [52].

Соматические мутации гена *TSHR* наиболее часто встречаются при автономно функционирующих узлах ЩЖ, однако, в том числе, были обнаружены и при РЩЖ [5]. Поэтому данный маркер можно использовать лишь в комбинации с другими маркерами опухолей ЩЖ.

GNAS является геном, кодирующим альфа-субъединицу гетеротримерных белковых комплексов *G*. Мутации гена *GNAS* преимущественно встречаются при доброкачественных гиперплазированных узлах и ФА. Из чего можно сделать вывод, что изолированная мутация *GNAS* может быть использована в качестве маркера доброкачественных образований [5].

Кроме того, следует отметить, что различные взаимоисключающие молекулярные изменения могут быть связаны со специфическими стадиями заболевания или с различными гистологическими типами РЩЖ [53]. Наиболее актуальные генетические изменения, участвующие в канцерогенезе, встречающиеся при различных гистологических типах РЩЖ, представлены на рисунке 2. Кроме того, с учетом встречаемости мутаций и их роли

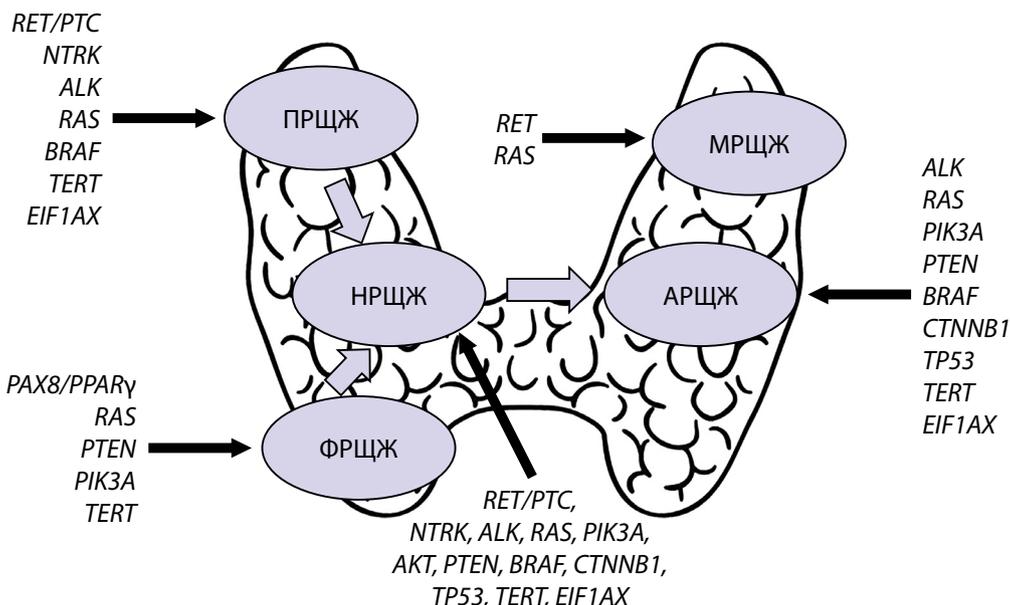


Рисунок 2. Основные генетические изменения, участвующие в канцерогенезе при различных гистологических типах рака щитовидной железы.

в канцерогенезе, можно представить процесс прогрессирования рака щитовидной железы от ПРЩЖ и ФРЩЖ в НРЩЖ и АРЩЖ. Частота встречаемости основных генетических изменений при различных гистологических типах опухолей ЩЖ представлена в таблице 2. Существенные вариации распространенности мутаций определяются как характером включенных в исследования групп пациентов, так и опухолевой гетерогенностью.

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ проводится исследование основных, наиболее часто встречающихся молекулярных маркеров. Как мы рассмотрели ранее, среди онкогенных мутаций для ПРЩЖ наиболее характерны мутации в генах: *BRAF* (замещение V600E), *RAS*, генные перестройки *RET/PTC*. Для ФРЩЖ наиболее характерны мутации, отображающие перестройки *PAX8/PPARγ*, мутации в генах *RAS* и *PTEN*-инактивирующие мутации или делеции. АРЩЖ характеризуется мутациями *PTEN* и *CTNNB1*, а также инактивацией *TP53* [15]. Однако изолированное их определение не будет обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, а также положительной и отрицательной прогностической значимостью (PPV и NPV) для постановки диагноза.

Согласно клиническим рекомендациям, в настоящий момент применение исследования отдельных генов достаточно ограничено: согласно рекомендациям 2015 г. Американской Тиреологической Ассоциации [57]

и 2016 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов, можно рассмотреть применение молекулярно-генетического тестирования при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV по классификации Bethesda). Рекомендуется исследование на *BRAF*, *RET/PTC*, *PAX8/PPRγ* и можно рассмотреть мутации *RAS* [58]. Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ, согласно российским клиническим рекомендациям 2017 г., может быть использовано генетическое тестирование на *BRAF* и другие маркеры, такие как *RET/PTC*, *PAX8/PPARγ*, *RAS*, *TERT* и пр.) при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV и V по классификации Bethesda) [3].

Начиная с 2010 г. применяют и исследуют молекулярно-генетические панели, включающие, помимо точечных мутаций, экспрессию наиболее распространенных опухолевых онкогенов и микроРНК [59]. На настоящий момент основными коммерчески доступными являются 4 теста. Общие сведения о них: название, вариант ответа и тип теста, параметры, полученные в ходе исследований, такие как чувствительность, специфичность, NPV, PPV, а также стоимость, включены в таблицу 3. Однако, несмотря на доступность данных тестов и достаточно высокие PPV и NPV, наиболее значимые научные ассоциации не готовы включить их в свои рекомендации [6]. Это связано с тем, что в настоящий момент отсутствуют

Таблица 2. Частота встречаемости основных генетических изменений при различных гистологических типах опухолей щитовидной железы [5, 30, 54–56].

Гистологический тип опухоли ЩЖ	ПРЩЖ	ФРЩЖ	АРЩЖ	НРЩЖ	МРЩЖ	ФА
Распространенность мутаций, %	<i>BRAF</i> : 30–67 <i>RET/PTC</i> : 10–20 <i>RAS</i> : 10–20 <i>TERT</i> : 9 <i>NTRK</i> : 1–5 <i>EIF1AX</i> : 1	<i>RAS</i> : 40–50 <i>PAX8/PPARγ</i> : 30–40 <i>TERT</i> : 14–36 <i>TP53</i> : 22	<i>TP53</i> : 50–80 <i>TERT</i> : 33–73 <i>CTNNB1</i> : >60 <i>BRAF</i> : 20–40 <i>RAS</i> : 20–40 <i>EIF1AX</i> : 10 <i>ALK</i> : 4	<i>TERT</i> : 40 <i>EIF1AX</i> : 10 <i>ALK</i> : 9	<i>RET/PTC</i> : 40–50 <i>RAS</i> : 25	<i>RAS</i> : 20–40

Таблица 3. Основные коммерчески доступные молекулярно-генетические панели и их характеристики.

Название	Afirma GEC/GSC	ThyroSeq2/3	Rosetta Reveal	ThyGenX/ThyramiR
Методология	Анализ экспрессии генов (РНК)	Анализ мутаций (ДНК)	Анализ экспрессии микроРНК	Анализ мутаций (ДНК), анализ экспрессии микроРНК
Тип теста	Исключить	Подтвердить/исключить	Подтвердить	Подтвердить/исключить если выполнены оба теста
Ответ	Доброкачественный/ подозрительный на злокачественный	Отрицательный/ положительный	Доброкачественный/ подозрительный на злокачественный	Отрицательный/ положительный
Анализируемые мутации	Нет	ThyroSeq2: <i>BRAF, KRAS, HRAS, NRAS</i> и перестройки <i>RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPARγ, (TRK)</i> ThyroSeq3 расширен: <i>PIK3CA, TP53, TSHR, PTEN, GNAS, CTNNB1, AKT1, RET</i>	Нет	<i>BRAF, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA</i> и перестройки <i>PAX8/PPARγ, RET/PTC1, RET/PTC3</i>
Параметры теста	NPV 94%, PPV 37%, чувствительность 90%	ThyroSeq2: NPV 96%, PPV 83%, чувствительность 90%, специфичность 93% ThyroSeq3: NPV 97%, PPV 66% (с учетом распространенности РЩЖ 28%), чувствительность 94% специфичность 82%	NPV 91%, PPV 59%, чувствительность 85%, специфичность 72%	NPV 94%, PPV 74%, чувствительность 89%, специфичность 85%
Стоимость [58]	\$6400	\$4056	\$3700	\$5675
Источник данных	[60, 61]	[62, 63]	[64]	[65]

данные о прогностическом значении выбранной стратегии лечения пациента в соответствии с полученным результатом теста.

Таким образом, несмотря на существенное число обнаруженных генов, которые потенциально можно использовать на этапе дооперационной диагностики, необходимо накопление дополнительных данных перед тем, как молекулярно-генетическое исследование начнет использоваться в рутинной клинической практике.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вторым направлением при изучении молекулярного профиля опухолей ЩЖ является оценка связи выявленных генетических изменений с клинико-патологическими особенностями заболевания. Что является крайне важным, так как может привести к разработке точных прогностических критериев, которые

облегчат выбор оптимальной тактики лечения для таких пациентов, разработке прогностической генетической маркер-ориентированной стратификации риска [66], что позволит обосновать при лечении РЩЖ как органосохраняющие операции, так и более агрессивные вмешательства, включая показания к тотальной тиреоидэктомии, профилактической центральной лимфодиссекции (VI уровень), РИТ и супрессивной терапии.

Так, мутации гена *RET* ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, большим размером опухоли на этапе диагностики, инвазией, а также повышением риска метастазов лимфатических узлов и отдаленных метастазов [15, 20, 21]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с MEN2, рекомендовано проводить ранний генетический скрининг у лиц из группы риска, с тем чтобы выявить герминальные мутации *RET*, которые ассоциированы с самым плохим прогнозом [15].

Примерно у 20% детей с ПРЩЖ выявляют перестройку *RET/PTC1* или *RET/PTC3*. Перестройки *RET/PTC* были выявлены при доброкачественных заболеваниях ЩЖ,

так, высокая распространенность *RET/PTC* обнаружена у пациентов с тиреоидитом Хашимото [15].

Соматические мутации в гене *BRAF* чаще ассоциировались с высоким риском рецидива, агрессивного течения заболевания, метастазами в лимфатические узлы и экстратиреоидным распространением и увеличением смертности [67, 68]. Но изолированно мутации в гене *BRAF* имеют достаточно низкую специфичность при высокой чувствительности, поэтому их трудно использовать при оценке риска рецидива и смертности.

Мутации в гене *BRAF* отсутствуют в доброкачественных узлах ЩЖ, однако они выявляются в трети случаев АРЩЖ [22, 23].

Соматические мутации в гене *RAS* являются вторыми по распространенности после *BRAF*, и их прогностическое значение противоречиво, поскольку обнаружение *RAS* мутации в ЩЖ не устанавливает степень злокачественности, они встречаются при всех патоморфологических типах новообразований ЩЖ, от доброкачественных до АРЩЖ. При этом частота выявления мутаций *RAS* при НДРЩЖ и АРЩЖ выше, чем при других типах РЩЖ, и в нескольких исследованиях была подтверждена клинически значимость ассоциации мутации *RAS* с риском отдаленных метастазов и снижением выживаемости [15].

Кроме того, мутации *RAS* в сочетании с мутацией *TERT* были ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, высоким риском рецидива и смертностью [30].

Мутации гена *TERT* ассоциированы с агрессивными характеристиками опухоли ЩЖ: экстратиреоидным распространением, большим размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, более продвинутой стадией TNM, а также рецидивом опухоли и смертностью; с более агрессивным течением РЩЖ [5, 31]; агрессивными типами РЩЖ: НДРЩЖ, АРЩЖ. Мутации гена *TERT* не встречались при доброкачественных опухолях ЩЖ.

В сочетании мутации *BRAFV600E* и *TERT* имеют сильное синергетическое влияние на такие параметры, как агрессивность ПРЩЖ, увеличение риска рецидива и смертности пациентов, тогда как при отдельном выявлении мутаций оно существенно меньше [47].

Поскольку обнаружение мутации *EIF1AX* встречается как при РЩЖ, так и при доброкачественных опухолях, сложно использовать этот маркер изолированно. Однако одновременное обнаружение мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS* при фолликулярных опухолях ЩЖ однозначно говорит о злокачественном характере опухоли. Кроме того, при АРЩЖ выявление мутации гена *EIF1AX* является предиктором наиболее агрессивного течения заболевания [42].

Мутации *TP53* и *CTNNB1* выявляются при более агрессивном течении ВДРЩЖ, а также при НДРЩЖ и АРЩЖ. Выявление мутаций *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1* также ассоциировано с АРЩЖ [5].

Таким образом, часть молекулярно-генетических изменений может быть использована в клинической практике в качестве показателя злокачественности опухоли, поскольку связана с более агрессивным течением заболевания, и врач может использовать максимально агрессивную тактику лечения: *TERT*, *RET*, *BRAF* (особенно в сочетании с *TERT*), *TP53*, *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1*. Мутация *GNAS* может быть маркером доброкачественных образований – в связи с чем тактика терапии может быть

минимально агрессивной или ограничиться наблюдением. Еще часть молекулярно-генетических изменений, поскольку выявляется и при доброкачественных, и при злокачественных новообразованиях, может быть использована как дополнительный маркер, который в сочетании с мутациями – показателями злокачественности будет ассоциирован с усилением агрессивности течения заболевания: *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *TSHR*, *EIF1AX*. Изолированное же определение данных мутаций никак не должно влиять на тактику лечения. Тем не менее, несмотря на длительный опыт исследования молекулярных тестов, перед тем, как они будут существенно влиять на показания к хирургическому вмешательству и тактику ведения пациента, необходимо накопление дополнительных данных о долгосрочных результатах их применения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе мы хотели бы рассмотреть текущие возможности таргетной терапии при РЩЖ. В подавляющем проценте случаев ВДРЩЖ показывают хороший ответ при стандартном лечении, включающем хирургическое вмешательство с последующей РИТ (на основе ¹³¹I) и супрессивной гормональной терапией при лечении пациентов высокого риска рецидива [66]. Несмотря на их общий хороший прогноз, отдаленные метастазы уже при постановке диагноза имеются или развиваются при последующем наблюдении у 10–20% пациентов с ВДРЩЖ. Большинство таких пациентов имеют хороший ответ на РИТ с 40% вероятностью достижения полного и длительного ответа [16]. Однако остальные 60% проявляют первичную или приобретенную устойчивость РИТ, что требует применения иных дополнительных вариантов лечения. Небольшая доля (<10%) ВДРЩЖ, а также многие МРЩЖ и почти все АРЩЖ не излечиваются стандартными методами терапии [66]. Кроме того, по мере прогрессирования РЩЖ накопление молекулярных изменений приводит к изменению нормальных функций клеток, результатом чего становится резистентность к РИТ, что обусловлено нарушением экспрессии натрий-йодного транспортера [10, 69, 70].

Поскольку для парафолликулярных клеток свойственно отсутствие захвата ¹³¹I, терапией выбора для локализованного МРЩЖ является тиреоидэктомия с последующей гормональной терапией. Тем не менее таргетная терапия или, реже, химиотерапия могут быть применены при местнораспространенных или метастатических формах заболевания [71].

АРЩЖ характеризуется быстрым ростом и утратой особенностей, присущих фолликулярным клеткам, в том числе таких, как поглощение йода, в связи с чем АРЩЖ показывает нарушение функции симпортера йодида натрия и устойчивость к РИТ. Таким образом, лучевая терапия и химиотерапия являются единственными вариантами лечения этого заболевания при том, что исходы являются достаточно мрачными [72, 73]. При агрессивных формах ВДРЩЖ, МРЩЖ, АРЩЖ, НДРЩЖ 5-летняя выживаемость составляет менее 50% в отличие от ~98% 5-летней выживаемости для пациентов с йод-чувствительными формами ВДРЩЖ.

Таблица 4. Таргетные препараты для лечения агрессивных форм рака щитовидной железы.

Ингибиторы тирозинкиназ	Таргетная тирозинкиназа	Таргетная популяция пациентов	Источник данных
Мультитаргетные ингибиторы			
Анлотиниб (Anlotinib)	VEGFR 2-3, FGFR 1-4, PDGFR- α/β , c-KIT, RET	МРЩЖ	[78–79]
Акситиниб (Axitinib)	VEGFR1-2-3, PDGFR- β , c-KIT	Распространенные формы РЩЖ	[67, 80]
Довитиниб (Dovitinib)	FGFR, VEGFR	Распространенные формы РЩЖ	[81]
Кабозантиниб (Cabozantinib)	MET, VEGFR-2, RET	МРЩЖ (одобрен FDA)	[82–84]
Иматиниб (Imatinib)	ABL, c-KIT, PDGFR	АРЩЖ, МРЩЖ	[67, 85]
Ленватиниб (Lenvatinib)	VEGFR 1-2-3, FGFR 1-2-3-4, PDGFR- α , RET, c-KIT	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ (одобрен FDA)	[86–88]
Мотезаниб (Motesanib)	VEGFR 1-2-3, PDGFR, RET, c-KIT	Распространенные формы ВДРЩЖ, МРЩЖ	[67]
Пазопаниб (Pazopanib)	VEGFR 1-2-3, PDGFR- α/β , c-KIT, FGFR 1-3-4	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, АРЩЖ, МРЩЖ	[89–91]
Сорафениб (Sorafenib)	VEGFR 1-2-3, RET, RAF, PDGFR- β , c-KIT, FLT3	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ (одобрен FDA)	[92–93]
Сунитиниб (Sunitinib)	VEGFR 1-2, c-KIT, RET, PDGFR- β , FLT3	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, распространенные формы ВДРЩЖ, МРЩЖ	[94–96]
Вандетаниб (Vandetanib)	RET, VEGFR 2-3, c-KIT, EGFR	МРЩЖ (одобрен FDA)	[97–99]
Монотаргетные ингибиторы			
Апатиниб (Apatinib)	VEGFR-2	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[100–101]
Дабрафениб (Dabrafenib) + Траметиниб (Trametinib)	BRAF + MEK	<i>BRAFV600E</i> при АРЩЖ, ПРЩЖ	[102–104]
Дабрафениб (Dabrafenib) + Лапатиниб (Lapatinib)	BRAF + HER2/3	<i>BRAFV600E</i> при распространенных формах ВДРЩЖ	[105]
Селюметиниб (Selumetinib)	MEK-1/2, BRAF, RAS	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[106]
Вемурафениб (Vemurafenib)	BRAF	<i>BRAFV600E</i> при резистентных к РИТ ВДРЩЖ, распространенных формах РЩЖ	[107]
Типифарниб (Tipifarnib)	HRAS	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[66]
Церитиниб (Ceritinib)	ALK	АРЩЖ	[50, 108, 109]
Кризотиниб (Crizotinib)	ALK	АРЩЖ	[110–111]
Энтректиниб (Entrectinib)	NTRK (TRK, ROS1, ALK)	Распространенные формы РЩЖ	[112–114]
Ларотректиниб (Larotrectinib)	NTRK (TRK)	Распространенные формы РЩЖ	[115–116]
LOXO-195	NTRK (TRK)	Распространенные формы РЩЖ	[115]
Бупарлисиб (Buparlisib)	PI3K	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[117]
Эверолимус (Everolimus)	mTOR	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, МРЩЖ	[118–120]
Эверолимус (Everolimus) + Пасиреотид (Pasireotide)	mTOR + PI3K (аналог соматостатина)	Распространенный МРЩЖ, резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[121, 122]
Темсиролимус (Temozolimus)	mTOR	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[123]
Сиолилимус (Sirolimus)	mTOR	Резистентный к РИТ ВДРЩЖ	[124]
Эфатутазон (Efatutazone) + Паклитаксел (Paclitaxel)	агонист PPAR	АРЩЖ	[125]

Для РЩЖ характерны молекулярные изменения в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз [74]. В связи с чем в последние годы открытие специфичных для РЩЖ молекулярных мишеней привело к тому, что для терапии агрессивных форм РЩЖ изучается множество таргетных лекарственных препаратов. Однако наличие механизмов внутренней резистентности опухоли к таргетным препаратам, а также системная токсичность препаратов приводят к ограничению их клинической пользы и требуют проведения дополнительных исследований [66].

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) представляют собой основной класс препаратов для таргетной терапии при РЩЖ. ИТК приводят к изменениям сигнальных путей и модулируют процессы ангиогенеза, пролиферации и дифференциации. Основные представители ИТК, их таргетные мишени и популяции пациентов представлены в таблице 4. Часть из этих молекул имеет завершённые исследования, но не показала существенного влияния на прогноз, часть в настоящий момент продолжает исследоваться, и всего лишь несколько молекул, ингибирующих тирозинкиназы, участвующих в пролиферации клеток, их выживании, развитии ангиогенеза, показали клиническую эффективность [75]. На сегодняшний день одобрение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. — Food and Drug Administration, FDA) получено для четырех препаратов: сорафениб и ленаватиниб для терапии резистентных к РИТ ВДРЩЖ и кабозатиниб и вандетаниб для терапии МРЩЖ [76, 77].

Применение ИТК показало существенные преимущества в выживаемости как при резистентном к РИТ ВДРЩЖ, так и при МРЩЖ. Эти преимущества были получены ценой значительных клинических и финансовых затрат [126, 127]. В то время как дополнительные исследования в настоящее время изучают ингибиторы тирозинкиназ при ВДРЩЖ и МРЩЖ, применение этих препаратов при АРЩЖ было в основном неудовлетворительным. Наоборот, сочетанное применение ингибиторов BRAF и MEK привело к высокой частоте ответа у данной группы пациентов.

Таким образом, в последние несколько лет наблюдается стремительный прогресс в познании молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза ЩЖ. Наряду с идентификацией ключевых генов, способствующих развитию и прогрессированию заболевания, это привело к введению нескольких биологических методов лечения, в том числе, помимо использования ингибиторов тирозинкиназ, применению моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство [128–131].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-генетических механизмов развития РЩЖ дает широкие возможности к использованию молекулярной диагностики в дифференциальной диагностике, при прогнозировании течения заболевания и при лечении агрессивных форм РЩЖ. И несмотря на то что применение молекулярно-генетических исследований в настоящий момент ограничено низкой доступностью, высокой стоимостью и отсутствием долгосрочных результатов применения в клинической практике, их применение может оказать существенное влияние в персонализированном лечении пациентов с опухолями ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка публикации и поисково-аналитическая работа были осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Информация о вкладе каждого автора: Качко В.А. — концепция и дизайн обзора, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; Платонова Н.М. — анализ полученных данных и написание текста; Ванушко В.Э. — анализ полученных данных и написание текста; Шифман Б.М. — анализ полученных данных и написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, проведение поисково-аналитической работы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter vs. single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449–455. doi: 10.1089/thy.2012.0156.
2. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646–653. doi: 10.1038/nrendo.2016.110.
3. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 11. — №1. — С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Romyantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6–27. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg201716-27.
4. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
5. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T301–313. doi: 10.1530/ERC-14-0166.
6. Oczko-Wojciechowska M, Kotecka-Blicharz A, Krajewska J, et al. European perspective on the use of molecular tests in the diagnosis and therapy of thyroid neoplasms. *Gland Surg*. 2020;9(2):S69–S76. doi: 10.21037/gs.2019.10.26.
7. Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H, et al. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: an ecology study in 2018. *Adv Hum Biol*. 2019;9(2):162–167.
8. ASCO. [Internet] Thyroid Cancer: Statistics. [cited 2020 April 22]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/statistics>.
9. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
10. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
11. Guilmette J, Nose V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*. 2018;72(1):70–81. doi: 10.1111/his.13373.
12. Yang PS, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: Unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R577–R595. doi: 10.1530/ERC-16-0067.
13. Ruiz-Ferrer M, Fernandez RM, Navarro E, et al. G534E Variant in HAPB2 and Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(7):987–988. doi: 10.1089/thy.2016.0193.
14. Ye F, Gao H, Xiao L, et al. Whole exome and target sequencing identifies MAP2K5 as novel susceptibility gene for familial non-medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2019;144(6):1321–1330. doi: 10.1002/ijc.31825.

15. Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):913. doi: 10.3390/genes10110913.
16. Tirrò E, Martorana F, Romano C, et al. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):709. doi: 10.3390/genes10090709.
17. Vella V, Malaguarnera R. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: clinical implications and new perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(12):3814. doi: 10.3390/ijms19123814.
18. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(1):41–56. doi: 10.1007/s40291-017-0303-y.
19. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):192–202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11.
20. Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations. *Pathol Oncol Res.* 2018;26(1):507–513. doi: 10.1007/s12253-018-0540-3.
21. Mulligan LM. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(3):173–186. doi: 10.1038/nrc3680.
22. Wells SA. Advances in the management of MEN2: From improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1–T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325.
23. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2015;24(8):2318–2329. doi: 10.1093/hmg/ddu749.
24. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
25. Santarpia L, Myers JN, Sherman SI, et al. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2010;116(12):2974–2983. doi: 10.1002/cncr.25061.
26. Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: Multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol.* 2015;5:24. doi: 10.3389/fonc.2015.00024.
27. Lozada JR, Basili T, Pareja F, et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms (solid papillary carcinomas with reverse polarity) harbour recurrent mutations affecting IDH2 and PIK3CA: A validation cohort. *Histopathology.* 2018;73(2):339–344. doi: 10.1111/his.13522.
28. Nishino M, Nikiforova M. Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(4):446–457. doi: 10.5858/arpa.2017-0174-RA.
29. Orlo MS, He X, Peterson C, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2013;92(1):76–80. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.021.
30. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271.
31. Marques IJ, Moura MM, Cabrera R, et al. Identification of somatic TERT promoter mutations in familial nonmedullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol.* 2017;87(4):394–399. doi: 10.1111/cen.13375.
32. Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, et al. Molecular pathology of anaplastic thyroid carcinomas: a retrospective study of 144 cases. *Thyroid.* 2017;27(5):682–692. doi: 10.1089/thy.2016.0254.
33. Gerber TS, Schad A, Hartmann N, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2018;7(1):47–55. doi: 10.1530/EC-17-0290.
34. Guha T, Malkin D. Inherited TP53 mutations and the Li-fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(4):a026187. doi: 10.1101/cshperspect.a026187.
35. Sponziello M, Benvenuti S, Gentile A, et al. Whole exome sequencing identifies a germline MET mutation in two siblings with hereditary wild-type RET medullary thyroid cancer. *Hum Mutat.* 2018;39(3):371–377. doi: 10.1002/humu.23378.
36. Bae JS, Kim Y, Jeon S, et al. Clinical utility of TERT promoter mutations and ALK rearrangement in thyroid cancer patients with a high prevalence of the BRAF V600E mutation. *Diagn Pathol.* 2016;11:21. doi: 10.1186/s13000-016-0458-6.
37. Borowczyk M, Szczepanek-Parulska E, Debicki S, et al. Differences in mutational profile between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma identified using next generation sequencing. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3126. doi: 10.3390/ijms20133126.
38. Hincza K, Kowalik A, Kowalska A. Current knowledge of germline genetic risk factors for the development of non-medullary thyroid cancer. *Genes.* 2019;10(7):482. doi: 10.3390/genes10070482.
39. Lam AK, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: A distinctive type of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(4):R109–R121. doi: 10.1530/ERC-17-0014.
40. Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(3):146–158. doi: 10.1007/s11914-015-0268-x.
41. Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance. *Thyroid.* 2010;20(7):727–736. doi: 10.1089/thy.2010.1638.
42. Karunamurthy A, Panebianco F, J Hsiao S, et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):295–301. doi: 10.1530/erc-16-0043.
43. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer.* 2014;120(6):799–807. doi: 10.1002/cncr.28484.
44. Younis E. Oncogenesis of thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(5):1191–1199. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1191.
45. Zhang Y, Yu J, Grachtchouk V, et al. Genomic binding of PAX8-PPARG fusion protein regulates cancer-related pathways and alters the immune landscape of thyroid cancer. *Oncotarget* 2017;8(4):5761–5773. doi: 10.18632/oncotarget.14050.
46. Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. *Genes.* 2016;7(7):38. doi: 10.3390/genes7070038.
47. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11548. doi: 10.1097/MD.00000000000011548.
48. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(11):4233–4238. doi: 10.1073/pnas.1321937111.
49. Bastos AU, de Jesus AC, Cerutti JM. ETV6-NTRK3 and STRN-ALK kinase fusions are recurrent events in papillary thyroid cancer of adult population. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):83–91. doi: 10.1530/EJE-17-0499.
50. Cao Z, Gao Q, Fu M, et al. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. *Oncol Lett.* 2019;17(2):2020–2030. doi: 10.3892/ol.2018.9856.
51. Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76.
52. Manzella L, Stella S, Pennisi MS, et al. New Insights in Thyroid Cancer and p53 Family Proteins. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1325. doi: 10.3390/ijms18061325.
53. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
54. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinology.* 2011;7(10):569–580. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
55. Muzza M, Colombo C, Rossi S, et al. Telomerase in differentiated thyroid cancer: promoter mutations, expression and localization. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:288–295. doi: 10.1016/j.mce.2014.10.019.
56. Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, et al. Coexistence of TERT promoter mutations and the BRAF V600E alteration and its impact on histopathological features of papillary thyroid carcinoma in a selected series of polish patients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2647. doi: 10.3390/ijms19092647.
57. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

58. Gharib H, Papini E, Garber J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622–639. doi: 10.4158/EP161208.
59. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5296–304. doi: 10.1210/jc.2010-1087.
60. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705–715. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.
61. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018;153(9):817–824. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153.
62. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014;120(23):3627–3634. doi: 10.1002/cncr.29038.
63. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204–212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
64. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol.* 2017;70(6):500–507. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204089.
65. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2743–2750. doi: 10.1210/jc.2015-1158.
66. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer.* 2018;17(1):51. doi: 10.1186/s12943-018-0786-0.
67. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(5):274–286. doi: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
68. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama.* 2013;309(14):1493–1501. doi: 10.1001/jama.2013.3190.
69. Massimino M, Tirro E, Stella S, et al. Effect of combined epigenetic treatments and ectopic NIS expression on undifferentiated thyroid cancer cells. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6653–6662. doi: 10.21873/anticancer.13032.
70. Massimino M, Vigneri P, Fallica M, et al. IRF5 promotes the proliferation of human thyroid cancer cells. *Mol Cancer.* 2012;11:21. doi: 10.1186/1476-4598-11-21.
71. Priya SR, Dravid CS, Digumarti R, et al. Targeted therapy for medullary thyroid cancer: a review. *Front Oncol.* 2017;7:238. doi: 10.3389/fonc.2017.00238.
72. Faugeras L, Pison AS, Donckier J, et al. Refractory thyroid carcinoma: Which systemic treatment to use? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017752853. doi: 10.1177/1758834017752853.
73. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:312. doi: 10.3389/fendo.2017.00312.
74. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: A review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology.* 2018;72(1):6–31. doi: 10.1111/his.13380.
75. Bikas A, Vachhani Sh, Jensen K, et al. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(10):1299–1313. doi: 10.1080/17512433.2016.1204230.
76. Krajewska J, Gawlik T, Jarzab B. Advances in small molecule therapy for treating metastatic thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(11):1049–1060. doi: 10.1080/14656566.2017.1340939.
77. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2017;27(5):672–681. doi: 10.1089/thy.2016.0395.
78. Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(11):1455–1461. doi: 10.1089/thy.2018.0022.
79. Li D, Tang PZ, Chen X, et al. Anlotinib treatment in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_Suppl):6019. doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6019.
80. Locati LD, Licitra L, Agate L, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer.* 2014;120(17):2694–2703. doi: 10.1002/cncr.28766.
81. Lim SM, Chung WY, Nam KH, et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1588–1595. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
82. Traynor K. Cabozantinib approved for advanced medullary thyroid cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(2):88. doi: 10.2146/news130005.
83. Schlumberger M, Elisei R, Muller 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: 10.1093/annonc/mdx479.
84. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3315–3321. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0226.
85. Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(9):975–980. doi: 10.1089/thy.2010.0057.
86. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
87. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer.* 2015;121(16):2749–2756. doi: 10.1002/cncr.29395.
88. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: thyroid carcinoma, version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(12):1429–1440. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089.
89. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):962–972. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70203-5.
90. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1687–1693. doi: 10.1210/jc.2013-3713.
91. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3179–3184. doi: 10.1210/jc.2012-1520.
92. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):643–650. doi: 10.1530/EJE-12-0405.
93. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
94. Bikas A, Kundra P, Desale S, et al. Phase 2 clinical trial of sunitinib as adjunctive treatment in patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):373–380. doi: 10.1530/EJE-15-0930.
95. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260–5268. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.
96. Ravaut A, de la Fouchardiere 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: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.

97. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897–905. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
98. Wells SA, Jr, 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: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
99. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012;18(14):3722–3730. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0411.
100. Lin Y, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Oncotarget.* 2017;8(26):42252–42261. doi: 10.18632/oncotarget.15036.
101. Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot dose comparison of apatinib in chinese patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3640–3646. doi: 10.1210/jc.2018-00381.
102. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):71–77. doi: 10.1089/thy.2014.0123.
103. Shah MH, Wirth L, Wirth LJ, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):6022. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6022.
104. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
105. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):71–77. doi: 10.1089/thy.2014.0123.
106. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623–632. doi: 10.1056/NEJMoa1209288.
107. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: A non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272–1282. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
108. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1472–1482. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
109. Guan J, Wolfstetter G, Siaw J, et al. Anaplastic lymphoma kinase L198F and G1201E mutations identified in anaplastic thyroid cancer patients are not ligand-independent. *Oncotarget.* 2017;8(7):11566–11578. doi: 10.18632/oncotarget.14141.
110. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):e84–e87. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6596.
111. Gambacorti-Passerini C, Orlov S, Zhang L, et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): A phase 1b open-label study. *Am J Hematol.* 2018;93(5):607–614. doi: 10.1002/ajh.25043.
112. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1493–1500. doi: 10.1517/13543784.2015.1096344.
113. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, et al. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;173:58–66. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.006.
114. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat. Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731–747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
115. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* 2017;7(9):963–972. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0507.
116. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325–331. doi: 10.1093/annonc/mdy539.
117. Borson-Chazot F, Dantony E, Illouz F, et al. Effect of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, in refractory follicular and poorly differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(9):1174–1179. doi: 10.1089/thy.2017.0663.
118. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Beneficial effects of the mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: subgroup results of a phase II trial. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:348124. doi: 10.1155/2015/348124.
119. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):698–707. doi: 10.1210/jc.2016-2525.
120. Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, et al. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(7):1546–1553. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2297.
121. Owonikoko TK, Zhang G, Lallani SB, et al. Evaluation of preclinical efficacy of everolimus and pasireotide in thyroid cancer cell lines and xenograft models. *PLoS One.* 2019;14(2):e0206309. doi: 10.1371/journal.pone.0206309.
122. Faggiano A, Modica R, Severino R, et al. The antiproliferative effect of pasireotide LAR alone and in combination with everolimus in patients with medullary thyroid cancer: A single-center, open-label, phase II, proof-of-concept study. *Endocrine.* 2018;62(1):46–56. doi: 10.1007/s12020-018-1583-7.
123. Sherman EJ, Dunn LA, Ho AL, et al. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer. *Cancer.* 2017;123(21):4114–4121. doi: 10.1002/cncr.30861.
124. Manohar PM, Beesley LJ, Taylor JM, et al. Retrospective study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced differentiated thyroid cancers. *J Thyroid Disord Ther.* 2015;4(3):188. doi: 10.4172/2167-7948.1000188.
125. Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, et al. Efatutazone, an oral PPAR-gamma agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: Results of a multicenter phase 1 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2392–2400. doi: 10.1210/jc.2013-1106.
126. Brose MS, Bible KC, Chow LQ, et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:64–73. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007.
127. Costa R, Carneiro BA, Chandra S, et al. Spotlight on lenvatinib in the treatment of thyroid cancer: Patient selection and perspectives. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:873–884. doi: 10.2147/DDDT.S93459.
128. Lopez JS, Banerji U. Combine and conquer: Challenges for targeted therapy combinations in early phase trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(1):57–66. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.96.
129. Massimino M, Stella S, Tirro E, et al. Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Mol Cancer.* 2018;17(1):56. doi: 10.1186/s12943-018-0805-1.
130. Piroso MC, Leotta S, Cupri A, et al. Long-Term molecular remission achieved by antibody Anti-CD22 and ponatinib in a patient affected by Ph⁺ Acute lymphoblastic leukemia relapsed after second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Chemotherapy.* 2018; 63(4):220–224. doi: 10.1159/000492941.
131. Tirro E, Massimino M, Romano C, et al. Chk1 inhibition restores inotuzumab ozogamicin cytotoxicity in CD22-Positive cells expressing Mutant p53. *Front Oncol.* 2019;9:57. doi: 10.3389/fonc.2019.00057.

Рукопись получена: 13.06.2020. Одобрена к публикации: 28.06.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Качко Вера Александровна**, аспирант [Vera A. Kachko, MD, postgraduate student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia],
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470; e-mail: Veraf246@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; e-mail: doc-platonova@inbox.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033.

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н., [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD], e-mail: vanushko@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-7490>, eLibrary SPIN: 6097-8990.

Шифман Борис Михайлович, аспирант [Boris M. Shifman, MD, postgraduate student]; e-mail: boris-11@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 33–46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12491>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kachko VA, Platonova NM, Vanushko VE, Shifman BM. The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):33–46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12491>