

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.5-15>

Мутации гена *RET* и их значение в таргетной терапии медуллярного рака щитовидной железы

Ким Н.¹, Будаева А.А.¹, Захаров В.В.¹, Шуипова С.У.², Дишнаев Ю.Р.³, Меджидов Э.А.³, Захаренко А.А.¹, Борискова М.Е.¹, Назаров В.Д.¹, Омаров М.А.¹

1 – ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

2 – ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

3 – ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – относительно редкая (около 2–5% всех случаев рака щитовидной железы) форма злокачественной опухоли, характеризующаяся агрессивным клиническим течением. Ключевую роль в патогенезе играют активирующие мутации протоонкогена *RET* (REarranged during Transfection, *RET*), обнаруживаемые во всех наследственных случаях и примерно у половины спорадических МРЩЖ; эти генетические изменения служат важными мишенями для таргетной терапии. Цель данного обзора – обобщить современные данные о спектре мутаций гена *RET* при МРЩЖ и оценить их значение для таргетной терапии. В обзоре описаны наиболее распространённые мутации *RET* (например, точечные замены p.Met918Thr и p.Cys634Arg), а также химерные перестройки этого гена, и обсуждается их связь с чувствительностью опухоли к таргетным препаратам. Рассматриваются подходы к выбору терапии в зависимости от молекулярного профиля опухоли, включая применение ингибиторов тирозинкиназы RET первого поколения (мультикиназные ингибиторы, например, вандетаниб и кабозантиниб) и высокоселективных ингибиторов RET второго поколения (например, селперкатиниб и пралсретиниб). Отдельное внимание уделено роли молекулярно-генетического тестирования гена *RET* в оптимизации лечения МРЩЖ. В заключение подчёркивается необходимость персонализированного подхода и молекулярной стратификации пациентов с МРЩЖ, а также отмечаются перспективы внедрения новых таргетных препаратов, нацеленных на различные мутации *RET*.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, мутации *RET*, таргетная терапия, генетическое тестирование, выживаемость без прогрессирования.

Для цитирования: Ким Н., Будаева А.А., Захаров В.В., Шуипова С.У., Дишнаев Ю.Р., Меджидов Э.А., Захаренко А.А., Борискова М.Е., Назаров В.Д., Омаров М.А. Мутации гена *RET* и их значение в таргетной терапии медуллярного рака щитовидной железы. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 5-15.

Автор для корреспонденции: Наталья Ким; e-mail: kim.nat.official@gmail.com

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

RET gene mutations and their importance in targeted therapy of medullary thyroid cancer

Kim N.¹, Budaeva A.A.¹, Zakharov V.V.¹, Shuipova S.U.², Dishnaev I.R.³, Medzhidov E.A.³, Zakharenko A.A.¹, Boriskova M.E.¹, Nazarov V.D.¹, Omarov M.A.¹

1 – Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 6-8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

2 – Stavropol State Medical University 310, Mira st., Stavropol, 355017, Russian Federation

3 – Bashkir State Medical University 3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a relatively rare malignancy (approximately 2–5% of all thyroid cancers) characterized by an aggressive clinical course. Activating mutations of the *RET* (REarranged during Transfection) proto-oncogene play a key role in MTC pathogenesis, being present in all hereditary cases and about half of sporadic cases, and these genetic alterations represent critical targets for targeted therapy. This review summarizes current data on the spectrum of *RET* gene mutations in MTC and evaluates their significance for targeted therapy. The most common *RET* mutations (such as point mutations p.Met918Thr and p.Cys634Arg) as well as chimeric rearrangements (fusions) of the RET gene are described, and their association with tumor sensitivity to targeted therapies is discussed. Approaches to therapy selection based on the tumor's molecular profile are considered, including the use of first-generation

RET tyrosine kinase inhibitors (multi-kinase agents, e.g., vandetanib and cabozantinib) and highly selective second-generation RET inhibitors (e.g., selpercatinib and pralsetinib). Special attention is given to the role of molecular genetic testing of *RET* in optimizing MTC treatment. In conclusion, the need for a personalized approach with molecular stratification of MTC patients by *RET* status is emphasized, and the promise of new targeted agents directed at various RET mutations is highlighted.

Keywords: medullary thyroid cancer, RET mutations, targeted therapy, genetic testing, progression-free survival.

For citation: Kim N., Budaeva A.A., Zakharov V.V., Shuipova S.U., Dishnaev I.R., Medzhidov E.A., Zakharenko A.A., Boriskova M.E., Nazarov V.D., Omarov M.A. *RET* gene mutations and their importance in targeted therapy of medullary thyroid cancer. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 5-15. (In Russian).

Corresponding author: Natalya Kim; e-mail: kim.nat.official@gmail.com

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая форма злокачественных новообразований щитовидной железы, составляющая около 3–5% от всех случаев рака этого органа [1]. Заболевание может возникать как спорадически, так и в рамках наследственных синдромов, в частности множественной эндокринной неоплазии типа 2 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2), ассоциированной с патогенными герминальными вариантами в гене *RET* (REarranged during Transfection) [2].

МРЩЖ характеризуется агрессивным клиническим течением, склонностью к раннему метастазированию и высокой летальностью. До 30% пациентов уже имеют отдалённые метастазы на момент постановки диагноза, что подчёркивает критическую значимость раннего выявления заболевания. Однако из-за неспецифичности симптомов и сложности диагностики оно нередко диагностируется на поздних стадиях (III–IV стадии) [3].

Заболеваемость МРЩЖ, по данным международных исследований, составляет от 0,2 до 0,8 случая на 100 000 населения в год [4]. Несмотря на сравнительно низкую распространённость по сравнению с папиллярным и фолликулярным раком, течение МРЩЖ более агрессивное, а прогноз — менее благоприятный [5].

Пятилетняя выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. Если опухоль ограничена пределами щитовидной железы, этот показатель достигает 90%, тогда как при наличии регионарных или отдалённых метастазов снижается до 40–50% [6, 7].

В России данные о МРЩЖ ограничены, однако сообщается, что уровень заболеваемости составляет около 0,5 случая на 100 000 населения в год — сопоставимо с мировыми показателями [8]. Стоит отметить

позднее выявление МРЩЖ, что может быть связано с низкой распространённостью программ скрининга и поздним обращением за медицинской помощью. До 30% пациентов в странах Европы уже имеют отдалённые метастазы на момент первичного выявления заболевания [8].

RET — протоонкоген, играющий ключевую роль в патогенезе МРЩЖ. Патогенные варианты этого гена выявляются у большинства пациентов с наследственной формой и у значительной доли больных со спорадическим вариантом [9]. Одним из наиболее часто встречающихся патогенных вариантов считается *c.2753T>C (p.Met918Thr)*, ассоциированный с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [10]. Генетическое тестирование на наличие патогенных вариантов *RET* имеет важное значение для диагностики, прогноза и выбора терапии, включая подбор таргетных ингибиторов *RET* [11].

Таким образом, изучение мутаций гена *RET* и разработка таргетных препаратов ингибиторов мутантного белка являются краеугольным элементом в совершенствовании диагностики и лечения пациентов с МРЩЖ.

Целью настоящей работы является анализ современных данных о патогенных вариантах гена *RET*, их диагностике и роли в терапии МРЩЖ. В обзоре рассматриваются молекулярные особенности *RET*, его патогенетическая роль, наиболее значимые клинические варианты, современные подходы к таргетной терапии и перспективы её развития на основе последних клинических исследований.

Обзор носит повествовательный характер и основан на анализе публикаций, отобранных в базах данных PubMed, eLibrary, РИНЦ и CyberLeninka, за период

с 2016 по 2024 год. При отборе учитывались статьи, содержащие сведения о патогенных вариантах гена *RET*, клинических особенностях течения МРЩЖ и эффективности таргетной терапии. Включены публикации, прошедшие рецензирование и основанные на клинических данных. Систематический подход, включая построение блок-схем и оценку критериев включения, не применялся в связи с обзорным характером работы.

Молекулярная биология гена *RET*

Ген *RET* кодирует мембранный рецептор тирозинкиназы, который участвует в регуляции ряда физиологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание и миграцию. RET активируется при взаимодействии с лигандом на поверхности клетки, запуская сигнальные каскады, контролирующие клеточные функции (пролиферация, дифференцировка, рост и выживание). Например, лиганды из семейства нейротрофических факторов (glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands, GFL) активируют рецептор через взаимодействие с ко-рецепторами семейства GFR α [12].

Структура RET-протеинкиназы включает внеклеточный домен, ответственный за связывание с GFR α и GDNF, трансмембранный участок и цитоплазматический тирозинкиназный домен. Последний активируется после димеризации рецептора и инициирует фосфорилирование внутриклеточных белков, что запускает сигнальные каскады, регулирующие выживание и рост клеток (PI3K-AKT, Ras-MAPK) [13].

RET играет критическую роль в формировании периферической и центральной нервной системы. Он экспрессируется на ранних этапах эмбриогенеза и участвует в развитии кишечной иннервации, почек и репродуктивной системы. Экспериментальные исследования на моделях с нокаутом гена *RET* показывают, что его отсутствие приводит к серьёзным дефектам в развитии энтеральной нервной системы. Например, у таких моделей наблюдается характерная для болезни Гиршпрунга картина — отсутствие нервных ганглиев в нижних отделах кишечника. Эти данные подтверждают, что *RET* критически важен для нормальной миграции клеток нервного гребня, их пролиферации и дифференцировки. Без функционирования этого гена клетки-предшественники не могут достичь нужных участков кишечника, что в итоге нарушает формирование интрамуральных сплетений, отвечающих за перистальтику. Механизм связан со способностью белка

RET взаимодействовать с факторами роста, такими как GDNF. Данный сигнальный путь регулирует выживаемость клеток и их интеграцию в ткань. Интересно, что аналогичные нарушения наблюдаются и у пациентов с мутациями в гене *RET* — развивается аганглиоз толстой кишки, что клинически проявляется уже в первые дни жизни [14].

Активация протоонкогена *RET* в опухолевых клетках происходит посредством точковых мутаций или хромосомных перестроек, приводящих к конститутивной активации тирозинкиназной активности и неконтролируемой клеточной пролиферации. Эти механизмы участвуют в патогенезе медуллярного, папиллярного рака щитовидной железы, а также некоторых форм немелкоклеточного рака лёгкого.

Клинически значимые точковые мутации гена *RET* нарушают регуляцию тирозинкиназной активности. Одним из наиболее агрессивных вариантов является *p.Met918Thr*, часто выявляемый при МРЩЖ и ассоциированный с плохим прогнозом. Эта мутация приводит к активации тирозинкиназного домена даже при отсутствии лигандов, инициируя активацию таких сигнальных путей, как RAS/MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT, что способствует усиленному росту, выживанию и миграции опухолевых клеток [15].

Другим механизмом активации *RET* служат транслокации, в результате которых формируются химерные гены, кодирующие конститутивно активные белки. Например, гибридный белок KIF5B-RET, часто выявляемый при раке лёгкого, активирует сигнальные каскады, способствующие опухолевому росту и инвазии [16].

Активация *RET*, вне зависимости от механизма, приводит к активации нескольких сигнальных путей. Путь RAS/MAPK участвует в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, а постоянная активация белков RAS и RAF способствует неконтролируемому делению клеток [12, 17]. Путь PI3K/AKT регулирует клеточное выживание и подавление апоптоза; при транслокации с участием гена *RET* он активируется конститутивно, повышая устойчивость опухолевых клеток к гипоксии и химиотерапии [15]. Кроме того, путь PLC γ , активируемый при мутациях *RET*, участвует в ремоделировании цитоскелета и способствует усиленной миграции клеток, повышая инвазивный потенциал [18].

Таким образом, как точковые мутации, так и перестройки гена *RET* играют критическую роль в опухолевом процессе, что делает этот ген ключевой терапевтической мишенью.

Классификация мутаций гена *RET*

Мутации гена *RET* подразделяются на герминальные и соматические. Герминальные патогенные варианты возникают в половых клетках и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Они лежат в основе семейных форм МРЩЖ и ассоциированы с синдромами множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN2A и MEN2B).

MEN2A традиционно включает триаду: МРЩЖ, феохромоцитому и первичный гиперпаратиреоз. Заболевание часто манифестирует в подростковом возрасте, при этом МРЩЖ может быть единственным начальным проявлением. MEN2B – более агрессивный вариант, также обусловленный патогенными вариантами гена *RET* (чаще всего *Met918Thr*). Он характеризуется ранним злокачественным дебютом, двусторонними феохромоцитомами, марфаноидными признаками, наличием мукозных нейрои выраженной желудочно-кишечной симптоматикой (энтеропатия, хронический запор).

Все формы наследственного *RET*-ассоциированного МРЩЖ характеризуются высокой пенетрантностью, что делает обязательным предиктивное генетическое тестирование родственников и обсуждение возможности профилактической тиреоидэктомии. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) чётко обозначены сроки выполнения хирургического вмешательства в зависимости от конкретного патогенного варианта гена *RET*. Так, при *p.Met918Thr* операция рекомендуется до достижения ребёнком возраста 1 года, тогда как при менее агрессивных мутациях (например, *p.Cys611Tyr*, *p.Cys634Tyr*) сроки определяются индивидуально, с учётом уровня кальцитонина и степени риска. Эти рекомендации основаны на стратификации по уровням риска, предложенной Американской тиреоидной ассоциацией (ATA), и являются основой стратегии ведения семей с MEN2 (табл. 1) [20].

Наиболее часто встречающиеся патогенные варианты гена *RET* локализуются в экзонах 10, 11, 13, 14, 15 и 16. Эти мутации приводят к замене аминокислот в структуре белка RET, что способствует его конститутивной активации [21]. Наиболее распространённым считается вариант *p.Cys634Arg*, выявляемый у 35–40% пациентов с MEN2A [22]. Он вызывает замену цистеина на аргинин, что приводит к постоянной активации тирозинкиназного домена и раннему развитию опухолей, включая МРЩЖ и феохромоцитому. Другие часто описываемые варианты включают *p.Cys618Phe*, *p.Cys611Tyr*, *p.Cys620Arg* и *p.Cys634Tyr* – они встречаются реже и, как правило, выявляются у пациентов с MEN2A и семейными формами МРЩЖ [21]. Распределение патогенных вариантов может варьировать в зависимости от географического и этнического контекста [23, 24].

Для MEN2B практически патогномоничным является вариант *p.Met918Thr*, обнаруживаемый более чем в 95% случаев. Эта мутация отличается высокой агрессивностью и ассоциирована с ранним началом заболевания [25–27]. В то же время *p.Tyr791Phe*, ранее рассматривавшийся как вариант с низкой агрессивностью, всё чаще классифицируется как непатогенный, если выявляется изолированно. Данные когортного исследования показывают, что носительство *p.Tyr791Phe* само по себе не приводит к развитию MEN2 или МРЩЖ и, вероятно, представляет собой доброкачественный полиморфизм. Однако при сочетании с другими вариантами, например, *p.Cys620Arg* или *p.Met918Thr*, он может выступать как модифицирующий, а не первичный фактор патогенеза [28]. Поэтому при изолированном

Таблица 1. Классификация патогенных вариантов гена *RET* по ATA и рекомендации NCCN

Table 1. Pathogenic variants in the *RET* gene classification according to ATA and NCCN recommendations

<i>RET</i> -патогенный вариант	Уровень риска по ATA (2015)	Рекомендованный возраст тиреоидэктомии (NCCN)
<i>p.Met918Thr</i>	Высокий	До 1 года
<i>p.Cys634Arg</i> / <i>p.Cys634Tyr</i>	Высокий	В возрасте 5 лет или при повышении кальцитонина
<i>p.Cys611Tyr</i> / <i>p.Cys618Phe</i> / <i>p.Cys620Arg</i>	Промежуточный	После 5 лет при наличии клинических или биохимических признаков
<i>p.Val804Met</i> / <i>p.Leu790Phe</i>	Низкий	В индивидуальном порядке (отслеживание кальцитонина)
<i>p.Tyr791Phe</i> (изолированно)	Доброкачественный	Не показана

обнаружении *p. Tyr791Phe* проведение профилактической тиреоидэктомии не рекомендуется.

Соматические мутации гена *RET* возникают в соматических клетках и не наследуются. Они составляют основу спорадических форм МРЦЖ. Наиболее агрессивной мутацией в этой категории также остаётся *p. Met918Thr*, выявляемая примерно у 50% пациентов со спорадической формой заболевания. Эта мутация в экзоне 16 приводит к замене метионина на треонин, вызывая агрессивное течение болезни с высокой

частотой метастазирования и неблагоприятным прогнозом [29].

В отдельных случаях обнаруживаются и другие активирующие мутации, преимущественно в экзонах 13–15: *p. Val804Met*, *p. Leu790Phe*, *p. Glu632Lys*, *p. Asp898Tyr* [30]. Особый интерес представляет мутация *p. Val804Met*, которая выявляется у 4–10% пациентов с МРЦЖ и ассоциирована с врождённой устойчивостью к ингибиторам *RET* первого поколения, таким как вандетаниб и кабозантиниб. Схожую резистентность демонстрирует и мутация

Таблица 2. Ключевые варианты гена *RET* при МРЦЖ.

Table 2. *RET* gene key variants in MTC.

Патогенный вариант	Тип МРЦЖ	Частота встречаемости (%)	Клинические особенности
p. Met918Thr	Семейный (MEN2B)/ Спорадический	25–50	Агрессивное течение, раннее начало.
p. Cys634Tyr	Семейный (MEN2A)	20–40	Частая мутация при MEN2A, высокая пенетрантность.
p. Cys634Arg	Семейный (MEN2A)	20–40	Ассоциирована с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом.
p. Cys611Tyr	Семейный (MEN2A)	<33 (в Дании)	Часто встречается в датской популяции, умеренная агрессивность.
p. Cys618Phe	Семейный (MEN2A)	5–10	Умеренно агрессивное течение.
Cys620Arg	Семейный (MEN2A)	5–10	Агрессивность варьирует, возможна феохромоцитома.
p. Tyr791Phe	Семейный/ФМРЦЖ	0,3–0,8 (в популяции)	Считается доброкачественной в изолированной форме.
p. Val804Met	Спорадический	4–10	Ассоциирована с врождённой или приобретённой резистентностью к вандетанибу и кабозантинibu.
p. Leu790Phe	Спорадический	<5	Редкая мутация, возможна лекарственная устойчивость.
p. Glu632Lys	Спорадический	<5	Редкая активирующая мутация.
p. Asp898Tyr	Спорадический	<5	Редкая, функционально значимая мутация.
KIF5B-RET	Спорадический (редко при МРЦЖ)	<1	Редкая транслокация, характерна для немедулярных опухолей, может встречаться при МРЦЖ с атипичным течением.
CCDC6-RET	Спорадический (редко при МРЦЖ)	<1	Наиболее частая <i>RET</i> -транслокация, преимущественно при РТС, но описана и при МРЦЖ.
NCOA4-RET	Спорадический (редко при МРЦЖ)	<1	Редкая <i>RET</i> -транслокация, ассоциирована с агрессивным течением и метастазированием.
p. Val804Met	Спорадический / Вторичная мутация	~5–10	Ассоциирована с врождённой или приобретённой резистентностью к вандетанибу и кабозантинibu.
p. Val804Leu	Вторичная мутация	<5	Как и V804M, нарушает связывание ингибиторов первого поколения с <i>RET</i> , снижая эффективность терапии.
G810S / G810R / G810C	Вторичные мутации	<1	Возникают на фоне терапии селективными ингибиторами <i>RET</i> (селперкатиниб, пралсетиниб), однако могут также вызывать перекрёстную резистентность, включая потерю чувствительности к кабозантинibu.

p.Leu790Phe. Учитывая, что чувствительность опухоли к терапии напрямую зависит от молекулярного профиля, определение специфической мутации *RET* является важнейшим этапом перед началом лечения. При наличии мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам нового поколения [31].

Помимо точковых мутаций, клиническое значение имеют и перестройки гена *RET*, ведущие к образованию химерных генов, таких как *KIF5B-RET*, *CCDC6-RET*, *NCOA4-RET*. Хотя чаще они обнаруживаются при немедулярных опухолях — например, при мелкоклеточном раке лёгкого и папиллярном раке щитовидной железы — они также могут выявляться при МРЩЖ, особенно в атипичных клинических случаях, не сопровождающихся классическими мутациями *RET* или *RAS*. В крупном ретроспективном исследовании, охватившем 2300 пациентов с раком щитовидной железы, перестройки с участием гена *RET* выявлены у 5,06% обследованных. При этом преобладали варианты *CCDC6-RET* (78%) и *NCOA4-RET* (22%), причём последний чаще ассоциировался с агрессивным течением и лимфогенным метастазированием [32].

Таким образом, мутации и перестройки гена *RET* значительно влияют на биологию опухоли и прогноз течения заболевания. Их своевременное выявление критически важно для выбора стратегии терапии, особенно в контексте применения таргетных препаратов.

Терапия МРЩЖ

Современные подходы к лечению МРЩЖ, включая MEN2A, по-прежнему ограничены. Основным методом при локализованной форме остаётся тотальная тиреоидэктомия с удалением поражённых лимфатических узлов. Хирургическое вмешательство остаётся единственным радикальным способом лечения, однако при метастатическом или рецидивирующем процессе его эффективность существенно снижается, а риск рецидива остаётся высоким.

Радиотерапия, применяемая для локального контроля опухоли, демонстрирует ограниченную эффективность при МРЩЖ из-за низкой чувствительности С-клеток к облучению. В основном она используется при высокодифференцированных формах рака щитовидной железы (папиллярном и фолликулярном).

Цитотоксическая химиотерапия применялась для лечения запущенных форм МРЩЖ, однако её эффективность невысока: лишь около 20% пациентов демонстрируют частичный ответ [33].

Ограниченные результаты традиционного лечения обусловили необходимость разработки новых терапевтических стратегий, ориентированных на молекулярные мишени, участвующие в опухолевом росте. Ключевую роль в патогенезе как наследственного, так и sporadического МРЩЖ играют мутации в гене *RET*, что стало отправной точкой для разработки таргетных ингибиторов тирозинкиназ.

Ингибиторы протеинкиназы первого поколения

Вандетаниб — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий рецепторы *RET*, *VEGFR* и *EGFR*. Его действие направлено на подавление клеточной пролиферации и ангиогенеза, что способствует снижению кровоснабжения опухоли и ограничению её метастатического потенциала [34].

Клиническое исследование ZETA продемонстрировало способность вандетаниба увеличивать медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим МРЩЖ: 22 месяца в основной группе против 16 месяцев в группе плацебо. В исследование включались пациенты как с наследственными (MEN2A/B), так и со sporadическими формами МРЩЖ, вне зависимости от мутационного статуса *RET*. При этом подгрупповой анализ показал наибольшую эффективность препарата у пациентов с мутацией *p.Met918Thr*. Побочные эффекты включали гипертензию, диарею, кожную сыпь и удлинение интервала QT на ЭКГ, что требует регулярного кардиологического наблюдения [35].

Следует учитывать, что эффективность вандетаниба может снижаться при наличии отдельных мутаций. Так, варианты *p.Val804Met* и *p.Val804Leu* ассоциированы с врождённой резистентностью, поскольку данные замены нарушают взаимодействие молекулы препарата с активным центром рецептора [31, 36].

Кабозантиниб — ещё один мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, воздействующий на рецепторы *RET*, *VEGFR*, *MET* и другие киназы, участвующие в ангиогенезе и метастазировании. Препарат блокирует пролиферацию опухолевых клеток и подавляет развитие сосудистой сети.

В исследовании EXAM кабозантиниб продемонстрировал улучшение медианы ВБП до 11,2 месяцев по сравнению с 4 месяцами в группе плацебо. Однако влияние на общую выживаемость оставалось неопределённым. Препарат также характеризуется высокой токсичностью: гипертензия, диарея, выраженная утомляемость, риск развития ЖКТ-фистул и перфораций требуют тщательного клинического контроля [16].

Аналогично вандетанибу, эффективность кабозантиниба ограничивается при наличии некоторых (ключевых) мутаций в тирозинкиназном домене белка RET, в частности *p.Val804Met*, нарушающей связывание ингибитора с мишенью [36].

Ингибиторы протеинкиназы второго поколения

Селперкатиниб — селективный ингибитор RET второго поколения, разработанный для высокоспецифичного воздействия на мутантные формы рецептора. Благодаря направленному механизму действия он демонстрирует существенно более благоприятный профиль токсичности по сравнению с мультитаргетными препаратами (вандетаниб, кабозантиниб) [37, 38].

В клиническом исследовании LIBRETTO-001 (фаза I/II) селперкатиниб показал высокую эффективность у пациентов с *RET*-ассоциированным МРЩЖ. Среди больных, ранее получавших лечение вандетанибом или кабозантинибом, частота объективного ответа составила 69%. У пациентов без предшествующей терапии показатель однолетней ВБП достигал 92% (95% CI: 82–97), а у предварительно леченных — 82% (95% CI: 69–90) [39].

Хотя селперкатиниб в целом переносится лучше, чем препараты первого поколения, он может вызывать артериальную гипертензию (до 21%), повышение активности трансаминаз (до 11%), гипонатриемию (8%) и диарею (6%), что требует соответствующего клинического мониторинга [40].

Пралсетиниб — ещё один высокоселективный ингибитор RET второго поколения, предназначенный для терапии носителей как точковых мутаций, так и перестроек. В исследовании ARROW (фаза I/II) препарат показал высокую противоопухолевую активность у пациентов с *RET*-ассоциированным МРЩЖ: частота объективного ответа составила 55,7% (95% CI: 42,4–68,5) у предварительно леченных и 77,4% (95% CI: 65,0–87,1) у пациентов без предшествующего лечения ингибиторами RET. Медиана ВБП достигала 25,8 месяцев у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеинкиназы первого поколения, тогда как в группе ранее не леченных медиана не была достигнута, что свидетельствует о продолжительном контроле заболевания [41].

Наиболее частыми побочными эффектами при применении пралсетиниба были артериальная гипертензия (до 24%), повышение печёночных трансаминаз (до 25%), а также нейтропения, лимфопения и желудочно-кишечные расстройства. Несмотря на это, частота тяжёлых осложнений оставалась низкой: необходимость в досрочном прекращении терапии по токсическим причинам возникала менее чем у 6% пациентов [41].

Разработка селективных ингибиторов RET второго поколения значительно повысила как клиническую эффективность, так и специфичность терапии. Селперкатиниб и пралсетиниб демонстрируют активность вне зависимости от предшествующего лечения мультитаргетными препаратами. Оба сохраняют способность блокировать RET даже при наличии мутаций *p.Val804Met* и *p.Val804Leu*, что делает их предпочтительными при ряде молекулярных подтипов МРЩЖ [42].

Ключевыми вызовами остаются развитие резистентности, возникающее из-за вторичных мутаций *RET*, снижающих чувствительность рецептора к ингибированию, а также активация обходных сигнальных путей. Кроме того, несмотря на улучшенный профиль безопасности, препараты на основе ингибиторов протеинкиназы второго поколения требуют тщательного наблюдения и коррекции доз при развитии токсических эффектов [43, 44].

В отличие от мультитаргетных ингибиторов, препараты второго поколения действуют прицельно на RET, что обеспечивает не только повышенную эффективность, но и снижение «внецелевой» токсичности. Эта избирательность достигается благодаря специфической конфигурации молекул: селперкатиниб и пралсетиниб селективно связываются с каталитическим карманом тирозинкиназного домена RET. Селективные препараты второго поколения спроектированы так, чтобы сохранять сродство даже при наличии мутаций *p.Val804Met* и *p.Val804Leu*, которые способствуют частичному изменению геометрии и заряда тирозинкиназного домена и блокируют сродство ингибиторов первого поколения к этому участку белка [42].

Интересно отметить, что как пациенты с герминальными *RET*-мутациями (в контексте MEN2A/B), так и больные со спорадическими формами МРЩЖ демонстрируют высокую чувствительность к ингибиторам второго поколения. Хотя прямые сравнительные исследования между этими группами отсутствуют, данные LIBRETTO-001 и ARROW показывают схожие показатели объективного ответа, что говорит в пользу универсального механизма действия препаратов при *RET*-опосредованных опухолях. Особенно выраженный ответ отмечается у пациентов с мутацией *p.Met918Thr*, характерной для MEN2B и агрессивных спорадических форм МРЩЖ [39, 41].

Новые мишени для терапии

Перспективные направления в таргетной терапии МРЩЖ связаны с изучением новых молекулярных мишеней и механизмов устойчивости к существую-

щим препаратам. Особое внимание уделяется вторичным мутациям, снижающим эффективность ингибиторов второго поколения. Так, мутация *RET p.Gly810* признана одним из ключевых факторов, ограничивающих действие современных селективных ингибиторов. В связи с этим разработка новых молекул, способных подавлять такие резистентные варианты, становится приоритетом доклинических и клинических исследований [45].

Одним из стратегически важных направлений считается комбинированный подход, включающий таргетную терапию и иммуноонкологические препараты. Комбинации ингибиторов RET с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (например, PD-1/PD-L1) демонстрируют потенциал к синергическому усилению противоопухолевого эффекта за счёт модуляции микроокружения опухоли. Предварительные данные клинических испытаний, включая комбинацию ингибиторов RET с ниволумабом, показали обнадеживающие результаты у пациентов с RET-ассоциированными опухолями [46].

В дополнение к уже одобренным препаратам ведётся разработка новых селективных ингибиторов RET, таких как ретселетиниб. Эти молекулы обладают оптимизированной фармакокинетикой — например, повышенной биодоступностью и длительным периодом полувыведения, что позволяет снижать частоту приёма препарата. Кроме того, они демонстрируют активность против резистентных форм, включая вызванные вариантами *RET*, затрагивающими аминокислотной остатками V804 и G810. Такие ингибиторы смогут преодолевать вторичную лекарственную устойчивость, возникающую на фоне длительного лечения.

Заключение

МРЩЖ остаётся одной из наиболее клинически сложных и прогностически неблагоприятных форм рака, в патогенезе которой ключевую роль играют мутации гена *RET*. Выявление таких мутаций, как *p.Met918Thr*, *p.Cys634Arg*, *p.Val804Met* и других, позволяет не только оценить биологическое поведение опухоли, но и определить её чувствительность к таргетной терапии.

Современные достижения в молекулярной онкологии обеспечили появление селективных ингибиторов RET второго поколения, эффективность и профиль безопасности которых значительно превосходят возможности ранее применявшихся мультитаргетных препаратов. На этом фоне мутационно-специфиче-

ский подход к выбору терапии становится краеугольным принципом персонализированного лечения.

Установлено, что варианты гена *RET*, приводящие к некоторым аминокислотным заменам в тирозинкиназном домене играют ключевую роль в обеспечении чувствительности к ингибиторам первого поколения, способствуя формированию устойчивости и требуя пересмотра терапевтической тактики. Введение молекулярного тестирования *RET* в рутинную клиническую практику следует рассматривать как стандарт ведения пациентов с МРЩЖ. Это позволяет обеспечить раннюю диагностику, точную стратификацию риска, индивидуальный подбор терапии и мониторинг её эффективности.

Таким образом, комплексное понимание спектра мутаций гена *RET* и их клинической значимости формирует основу для более точного, эффективного и безопасного лечения пациентов с МРЩЖ, открывая возможности для устойчивого улучшения как краткосрочных, так и отдалённых результатов терапии.

Литература

1. Accardo G., Conzo G., Esposito D., et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International journal of surgery*. 2017;41(1):S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.02.064>
2. Ball D., Illei P., Pishdad R. RF11 | PSAT273 RET Gene Fusion in a Putative Case of Medullary Thyroid Cancer. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6:A853–A854. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1765>
3. Viola D., Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019;48(1):285–301. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.006>
4. Tao Z, Deng X, Guo B, et al. Subgroup analysis of steadily increased trends in medullary thyroid carcinoma incidence and mortality in the USA, 2000–2020: a population-based retrospective cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(5):e230319. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0319>
5. Ceolin L., Duval M., Benini A., et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocrine-related cancer*. 2019;26(9):R499–R518. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0574>
6. Raue F., Bruckner T., Frank-Raue K. Similar Stage-dependent Survival and Outcome in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(9):3582–3591. <https://doi.org/10.1210/clinem/dg-ab326>
7. Vuong H., Odate T., Ngo H., et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(6):633–64. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0056>
8. Maciel R., Maia A. Geographical Variation in the profile of RET Variants in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Comprehensive Review. *European journal of endocrinology*. 2021;186(1):R15–R30. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0753>
9. Cao W., Zhang D. The mutation site and the targeted therapy of RET proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. 2018;12:426–429. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1674-6090.2018.05.017>

10. Kim J., Bradford D., Chatterjee S., et al. A pooled analysis of response to selective RET inhibitors among patients with medullary thyroid cancer with M918T versus non-M918T RET mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:6078–6078. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.6078
11. Скворцов В.В., Власов М.Ю. Медуллярный рак щитовидной железы. Особенности диагностики и лечения. *Поволжский онкологический вестник*. 2018;2(34):24–28.
12. Kawai K., Takahashi M. Intracellular RET signaling pathways activated by GDNF. *Cell and Tissue Research*. 2020;382:113 – 123. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03262-1>
13. Mahato A., Sidorova Y. RET Receptor Tyrosine Kinase: Role in Neurodegeneration, Obesity, and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7108. <https://doi.org/10.3390/ijms21197108>
14. Vincent E., Chatterjee S., Cannon G., et al. Ret loss-of-function decreases neural crest progenitor proliferation and restricts developmental fate potential during enteric nervous system development. *bioRxiv*. 2021;28(12):1–55. <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.474390>
15. Regua A., Najjar M., Lo H. RET signaling pathway and RET inhibitors in human cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1–23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932353>
16. Subbiah V., Yang D., Velcheti V., et al. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;(38):1209–1221. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02551>
17. Северская Н.В., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2022; 16(3): 5–23. <https://doi.org/10.14341/serg12794>
18. Mulligan L. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Exploiting insights on the RET receptor for personalized cancer medicine. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(8):T189–T200. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0141>
19. Walker, T. J., Mulligan, L. M. Cellular mechanisms of RET receptor dysfunction in multiple endocrine neoplasia 2. *Endocrine-related cancer*. 2024;32(1):e240187. <https://doi.org/10.1530/ERC-24-0187>
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Версия 1.2025, опубликована в 2025 году. [Интернет]. Плимут Митинг, Пенсильвания, США: NCCN; 2025 [цитировано 2 апреля 2025]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
21. Damavandi E., Vand-Rajabpour F., Javadi-Arjmand M., et al. RET Proto-Oncogene Mutational Analysis in 45 Iranian Patients Affected with Medullary Thyroid Carcinoma: Report of a New Variant. *J Thyroid Res*. 2021;2021:7250870. <https://doi.org/10.1155/2021/7250870>
22. Liu, Y., De Castro Ribeiro, O., Haapanen, O., et al. Unexpected structures formed by the kinase RET C634R mutant extracellular domain suggest potential oncogenic mechanisms in MEN2A. *The Journal of biological chemistry*. 2022;298(10):102380. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102380>
23. Chikouche A., Bessi N., Habak N., Boudissa M. A Case of MEN2A Associated with a C634R De-novo Mutation of the RET Gene at Algiers. 2020;9:1–4. [https://doi.org/10.37532/JGDGR.2020.9\(2\).184](https://doi.org/10.37532/JGDGR.2020.9(2).184)
24. Северская Н.В., Поляков В. Г., Шишков Р.В., и др. Три герминальные мутации в гене RET у членов одной семьи с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(6):28–32. <https://doi.org/10.14341/probl201662628-32>
25. Tanaka A., Uemura H., Morimoto C., et al. Four cases of medullary thyroid carcinomas associated with multiple endocrine neoplasia 2B with rearranged during transfection codon M918T mutation in the same family. *Molecular and clinical oncology*. 2021;16(1):13. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2450>
26. Castinetti F. Age and MEN2 outcome. *Aging*. 2019;11(11):3416–3417. <https://doi.org/10.18632/aging.102030>
27. Ghosh, R., Behiri, N., Glod, J., et al. 7214 A Retrospective Cohort Study on Prevalence of Pituitary Adenomas in MEN2. *Journal of the Endocrine Society*. 2024;8(1):1874. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.1874>
28. Michaelsen, S., Ornstrup, M., Poulsen, M., et al. Long-term follow-up of RET Y791F carriers in Denmark 1994–2017: A National Cohort Study. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;119:687 – 693. <https://doi.org/10.1002/jso.25371>
29. Шепелькевич А.П., Соседкова А.В., Дыдышко Ю.В. и др. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа: молекулярно-генетические и клинические аспекты. *Научно-практический терапевтический журнал*. 2018;4(62):49–57.
30. Yang Liu, Tingwei Lu, Xiaoyan Lin. Clinical and genomic characterization of sporadic medullary thyroid carcinoma in Chinese patients. *J Clin Oncol*. 2024;42:6094–6094. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6094
31. Jara M. A. Management of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma: Current Systemic Therapy Options. *Critical reviews in oncogenesis*. 2024;29(3):83–90. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2024051588>
32. Wang, Z., Yao, Q., Bao, L., et al. Clinicopathological Features of CCDC6-RET and NCOA4-RET Fusions in Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study in a Chinese Population. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2024;34(10):1260–1270. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0151>
33. Hadoux J., Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2017;31(3):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.009>
34. Saltiki K., Simeakis G., Karapanou O., Alevizaki M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *European journal of endocrinology*. 2022;187(3):R53–R63. <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0312>
35. Cote G., Evers C., Hu M., et al. Prognostic Significance of Circulating RET M918T Mutated Tumor DNA in Patients with Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102:3591–3599. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01039>
36. Akbaba, E., Karatas, D. Interaction of Wild Type and V804I and V804M-Mutated Ret Protein Kinase with Emodin: In Silico Approach. *The Eurasia Proceedings of Health, Environment and Life Science*. 2023;9:14–20. <https://doi.org/10.55549/ephels.68>
37. Герк И.А. История таргетной терапии. *Практическая онкология*. 2023;24(2):119–144. <https://doi.org/10.31917/2402119>
38. Jager E., Broekman K., Kruijff S., Links T. State of the art and future directions in the systemic treatment of medullary thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2021;34:1–8. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000798>
39. Wirth L., Sherman E., Robinson B., et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):825–835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>
40. Wang L., Wehland M., Wise P., et al. Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary

Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2312. <https://doi.org/10.3390/ijms24032312>

41. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid*. 2024;34(1):26-40. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0363>
42. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol*. 2021;32(2):261-268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.599>
43. Vodopivec D, Hu M. RET kinase inhibitors for RET-altered thyroid cancers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022;14. <https://doi.org/10.1177/17588359221101691>
44. Hadoux J, Elisei R, Brose M., et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;389:1851-1861. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309719>
45. Porter A., Wong D. Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592202>
46. Antonelli A., Ferrari S., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18:149-159. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1417845>

References

1. Accardo G., Conzo G., Esposito D., et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *International journal of surgery*. 2017;41(1):S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.02.064>
2. Ball D., Illei P., Pishdad R. RF11 | PSAT273 RET Gene Fusion in a Putative Case of Medullary Thyroid Cancer. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6:A853-A854. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1765>
3. Viola D., Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019;48(1):285-301. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.11.006>
4. Tao Z, Deng X, Guo B, et al. Subgroup analysis of steadily increased trends in medullary thyroid carcinoma incidence and mortality in the USA, 2000-2020: a population-based retrospective cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(5):e230319. <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0319>
5. Ceolin L., Duval M., Benini A., et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocrine-related cancer*. 2019;26(9):R499-R518. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0574>
6. Raue, F., Bruckner, T., Frank-Raue, K. Similar Stage-dependent Survival and Outcome in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(9):3582-3591. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab326>
7. Vuong H., Odate T., Ngo H., et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(6):633-64. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0056>
8. Maciel R., Maia A. Geographical Variation in the profile of RET Variants in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Comprehensive Review. *European journal of endocrinology*. 2021;186(1):R15-R30. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0753>

9. Cao W., Zhang D. The mutation site and the targeted therapy of RET proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. 2018;12:426-429. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1674-6090.2018.05.017>
10. Kim J., Bradford D., Chatterjee S., et al. A pooled analysis of response to selective RET inhibitors among patients with medullary thyroid cancer with M918T versus non-M918T RET mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:6078-6078. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.6078
11. Skvortsov V.V., Vlasov M.Yu. Medullyarnyy rak shchitovidnoy zhelezy. Osobennosti diagnostiki i lecheniya [Medullary thyroid cancer. Features of diagnosis and treatment]. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik [Volga Region Oncological Bulletin]*. 2018;2(34):24-28. (In Russ.)
12. Kawai K., Takahashi M. Intracellular RET signaling pathways activated by GDNF. *Cell and Tissue Research*. 2020;382:113 - 123. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03262-1>
13. Mahato A., Sidorova Y. RET Receptor Tyrosine Kinase: Role in Neurodegeneration, Obesity, and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7108. <https://doi.org/10.3390/ijms21197108>
14. Vincent E., Chatterjee S., Cannon G., et al. Ret loss-of-function decreases neural crest progenitor proliferation and restricts developmental fate potential during enteric nervous system development. *bioRxiv*. 2021;28(12):1-55. <https://doi.org/10.1101/2021.12.28.474390>
15. Regua A., Najjar M., Lo H. RET signaling pathway and RET inhibitors in human cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1-23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932353>
16. Subbiah V., Yang D., Velcheti V., et al. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;(38):1209-1221. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02551>
17. Severskaya N.V., Choinzonov E.L., Reshetov I.V., et al. Proyeckt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu medullyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy u vzroslykh patsiyentov [Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients]. *Endokrinnyaya khirurgiya [Endocrine Surgery]*. 2022; 16(3): 5-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg12794>
18. Mulligan L. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Exploiting insights on the RET receptor for personalized cancer medicine. *Endocrine-related cancer*. 2018;25(8):T189-T200. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0141>
19. Walker, T. J., Mulligan, L. M. Cellular mechanisms of RET receptor dysfunction in multiple endocrine neoplasia 2. *Endocrine-related cancer*. 2024;32(1):e240187. <https://doi.org/10.1530/ERC-24-0187>
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Версия 1.2025, опубликована в 2025 году. [Интернет]. Плимут Митинг, Пенсильвания, США: NCCN; 2025 [цитировано 2 апреля 2025]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
21. Damavandi E, Vand-Rajabpour F, Javadi-Arjmand M, et al. RET Proto-Oncogene Mutational Analysis in 45 Iranian Patients Affected with Medullary Thyroid Carcinoma: Report of a New Variant. *J Thyroid Res*. 2021;2021:7250870. <https://doi.org/10.1155/2021/7250870>
22. Liu, Y., De Castro Ribeiro, O., Haapanen, O., et al. Unexpected structures formed by the kinase RET C634R mutant extracellular domain suggest potential oncogenic mechanisms in MEN2A. *The Journal of biological chemistry*. 2022;298(10):102380. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102380>
23. Chikouche A., Bessi N., Habak N., Boudissa M. A Case of MEN2A Associated with a C634R De-novo Mutation of the RET Gene at Algiers. 2020;9:1-4. [https://doi.org/10.37532/JGDGR.2020.9\(2\).184](https://doi.org/10.37532/JGDGR.2020.9(2).184)

24. Severskaya N.V., Polyakov V.G., Shishkov R.V., et al. Tri germinal'nyye mutatsii v gene RET u chlenov odnogo sem'i s sindromom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplaziy 2A tipa [Three RET germ-line mutations in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome]. *Problemy Endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2016;62(6):28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662628-32>
25. Tanaka A., Uemura H., Morimoto C., et al. Four cases of medullary thyroid carcinomas associated with multiple endocrine neoplasia 2B with rearranged during transfection codon M918T mutation in the same family. *Molecular and clinical oncology*. 2021;16(1):13. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2450>
26. Castinetti F. Age and MEN2 outcome. *Aging*. 2019;11(11):3416–3417. <https://doi.org/10.18632/aging.102030>
27. Ghosh, R., Behiri, N., Glod, J., et al. 7214 A Retrospective Cohort Study on Prevalence of Pituitary Adenomas in MEN2. *Journal of the Endocrine Society*. 2024;8(1):1874. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.1874>
28. Michaelsen, S., Ornstrup, M., Poulsen, M., et al. Long-term follow-up of RET Y791F carriers in Denmark 1994-2017: A National Cohort Study. *Journal of Surgical Oncology*. 2019;119:687 – 693. <https://doi.org/10.1002/jso.25371>
29. Shepelkevich A.P., Sosedkova A.V., Dydyshko Yu.V., et al. Sindrom mnozhestvennoy endokrinnoy neoplazii 2 tipa: molekulyarno-geneticheskiye i klinicheskiye aspekty [Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2: molecular genetics and clinical aspects]. *Nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal* [Scientific and practical therapeutic journal]. 2018;4(62):49-57. (In Russ.)
30. Yang Liu, Tingwei Lu, Xiaoyan Lin. Clinical and genomic characterization of sporadic medullary thyroid carcinoma in Chinese patients. *J Clin Oncol*. 2024;42;6094-6094. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6094
31. Jara M. A. Management of Advanced Medullary Thyroid Carcinoma: Current Systemic Therapy Options. *Critical reviews in oncogenesis*. 2024;29(3):83–90. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2024051588>
32. Wang, Z., Yao, Q., Bao, L., et al. Clinicopathological Features of CCDC6-RET and NCOA4-RET Fusions in Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study in a Chinese Population. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2024;34(10):1260–1270. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0151>
33. Hadoux J., Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2017;31(3):335-347. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.009>
34. Saltiki K., Simeakis G., Karapanou O., Alevizaki M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *European journal of endocrinology*. 2022;187(3):R53-R63. <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0312>
35. Cote G., Evers C., Hu M., et al. Prognostic Significance of Circulating RET M918T Mutated Tumor DNA in Patients with Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102:3591–3599. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01039>
36. Akbaba, E., Karatas, D. Interaction of Wild Type and V804I and V804M-Mutated Ret Protein Kinase with Emodin: In Silico Approach. *The Eurasia Proceedings of Health, Environment and Life Science*. 2023;9:14–20. <https://doi.org/10.55549/ephels.68>
37. Gerk I.A. Istoriya targetnoy terapii [The History of targeted therapy]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology]. 2023;24(2):119-144. (In Russ.) <https://doi.org/10.31917/2402119>
38. Jager E., Broekman K., Kruijff S., Links T. State of the art and future directions in the systemic treatment of medullary thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2021;34:1-8. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000798>
39. Wirth L., Sherman E., Robinson B., et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):825-835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>
40. Wang L., Wehland M., Wise P., et al. Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2312. <https://doi.org/10.3390/ijms24032312>
41. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. *Thyroid*. 2024;34(1):26-40. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0363>
42. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol*. 2021;32(2):261-268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.599>
43. Vodopivec D., Hu M. RET kinase inhibitors for RET-altered thyroid cancers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022;14. <https://doi.org/10.1177/17588359221101691>
44. Hadoux J., Elisei R., Brose M., et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;389:1851-1861. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309719>
45. Porter A., Wong D. Perspectives on the Treatment of Advanced Thyroid Cancer: Approved Therapies, Resistance Mechanisms, and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592202>
46. Antonelli A., Ferrari S., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18:149-159. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1417845>