

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.362

# Низькодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз

Б.Б. Гуда,  
А.В. Тимків,  
М.В. Остафійчук,  
І.І. Комісаренко,  
І.В. Гамезардашвілі,  
О.О. Юхимчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Низькодиференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) – це інвазійна та агресивна злоякісна пухлина, яка гістологічно має солідний, трабекулярний чи острівцевий (або їх комбінації) характер росту. Частіше вони виникають внаслідок дедиференціації клітин добре диференційованих карцином ЩЗ, які втрачають свої типові ознаки та набувають проміжних між добре диференційованою карциномою та анапластичною карциномою (АК). Вперше низькодиференційована карцинома (НДК) була описана в 1907 році, але і досі вона залишається суттєвою проблемою для клініцистів через труднощі, які пов'язані з діагностичним процесом, необхідністю складної тиреоїдектомії, високою частотою рецидивів (попри відповідне лікування) і значною летальністю. Саме через це важливо було визнати НДК окремим типом злоякісних пухлин, як з онкологічного, так і з клінічного погляду, але сталося це лише у 2004 році. У 2006 році опубліковані так звані «Туринські критерії», що встановили сучасні гістологічні ознаки, за якими діагностують НДК. Література, яка присвячена НДК, містить суперечливі дані щодо змінних мутаційних сигнатур, клінічних результатів і прогностичних чинників. Попри зусилля по їх вивченню, НДК ЩЗ все ще залишається клінічно та патологічно складною. Наслідком цього є відсутність серед клініцистів консенсусу щодо критеріїв визначення НДК, її лікування, враховуючи низьку захворюваність та складність стандартизації діагностичних критеріїв. Ці обмеження заважають також порівнювати терапевтичні модальності, результати останніх і попередніх досліджень, кількість яких, до того ж недостатня, а серії випадків часто включають різні гістологічні типи пухлин ЩЗ, що впливає на визначення стратегії лікування. Клінічні ознаки, що дозволяють точно встановити діагноз НДК, відсутні; допомагають у діагностиці лише морфологічні методи дослідження, а в останні роки імуногістохімічні та, до певної міри, молекулярно-генетичні технології. Досягнення останніх у діагностиці

тиреоїдних пухлин збагатили також і терапевтичні можливості та покращили прогноз, зокрема і для пацієнтів із НДК. В огляді наведено інформацію щодо класифікації, розповсюдженості, патогенезу, геномного ландшафту, діагностики і клінічних характеристик НДК, а також терапевтичних стратегій (включаючи таргетну терапію) і прогнозу захворювання.

**Ключові слова:** низькодиференційована карцинома щитоподібної залози, класифікація, геномний ландшафт, діагностика, лікування, таргетна терапія, прогноз.

Спектр злоякісних пухлин ЩЗ вміщує низку карцином, які виникають із фолікулярних клітин залози – від добре диференційованої до АК. Серед них існує НДК ЩЗ як «незвичайна», «загадкова», але дуже агресивна пухлина [1]. Ці злоякісні новоутворення характеризуються низкими показниками виживаності, високою частотою віддалених метастазів та ураження лімфатичних вузлів ший, великим розміром пухлини та зниженою чутливістю до радіоїодтерапії (РІТ) порівняно з диференційованими пухлинами [2]. Лікування цих карцином є значним викликом для лікарів. Доступної літератури, яка присвячена НДК недостатньо, вона містить суперечливі дані щодо клінічних результатів, прогностичних чинників та досліджень змінних мутаційних сигнатур [3]. Попри зусилля по їх вивченню, НДК ЩЗ все ще залишається складною, і досі невідомо, чи представляє вона єдину клінічну чи молекулярну сутність.

**Класифікація.** Першим, хто описав карциному ЩЗ з острівцевим типом росту був Теодор Лангханс (1907 р.). Через характерну структуру «гніздування клітин» він назвав пухлину «проліферативний («нестримний») зоб». Термін НДК ЩЗ був введений в англійську літературу в 1963 році. У 1983 році описана гістологічна структура НДК, а в 1984 році визначена як інсулярна карцинома – через часту гістологічну картину утворення солідних кластерів (*insula*) однорідних пухлинних клітин разом із наявністю підвищеної мітотичної активності, некротичних вогнищ, капсулярної та судинної інвазії.

Спочатку НДК вважали варіантом диференційованої карциноми ЩЗ, а визнання її як окремого типу з анатомопатологічної й клінічної поглядів сталося лише у 2004 році. Три роки потому група дослідників, до складу якої ввійшли патологи з Італії, Японії та США, визначила низку гістологічних особливостей НДК (див. нижче) – так звані Туринські (за місцем проведення конференції в італійському місті Турині) критерії [1].

5-те видання Класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ [4] окрім диференційованих карцином ЩЗ, які включають фолікулярну карциному (ФК), папілярну карциному (ПК), онкоцитарну карциному та інвазійний інкапсульований фолікулярний варіант ПК, а також недиференційованої карциноми, виділяє особливу групу під назвою «високозлоякісна фолікулярноклітинна не-анапластична карцинома ЩЗ», яка поєднує саме НДК і диференційовану карциному високого ступеня злоякісності.

**Розповсюдженість.** НДК є рідкісною пухлиною (зустрічається навіть рідше, ніж АК), на неї припадає приблизно 1-7% усіх випадків раку ЩЗ [5, 6]. Поширеність НДК різниться залежно від географії проживання пацієнтів: захворюваність вища в Європі та Латинській Америці (4-7%), ніж у США (2-3%) і Японії (менш як 1%); вона варіює від 0,23% у Північній Африці чи на Філіппінах до 8-15% у гірських районах Північної Італії. На варіації її частоти, можливо, впливають чинники навколишнього середовища, етнічні чи харчові особливості або вони можуть бути наслідком відмінностей у гістопатологічній інтерпретації будови пухлин [7, 8].

**Патогенез.** Справжній гістогенез НДК ЩЗ є дуже складним і його важко класифікувати. Найчастіше за основну розглядають багатоетапну модель онкогенезу. НДК може розвиватися трьома патогенетичними шляхами: (1) шляхом часткової дедиференціації клітин ПК; (2) шляхом часткової дедиференціації клітин ФК і онкоцитарної карциноми; (3) *de novo* без попереднього існування добре диференційованого попередника [9].

Той факт, що пухлина може містити ділянки, які є різними за ступенем клітинної диференціації, підсилює цю гіпотезу і корелює з фактами щодо наявності в складі НДК вогнищ диференційованих карцином ЩЗ, компоненти яких можна ідентифікувати майже в половині НДК, при чому більшість із них належать до агресивних підтипів, включаючи високотітинний,

## Огляди

стовпчастоклітинний та hobnail варіанти [10, 11]. Показано, що серед 94 НДК 21,3% мали локуси ПК, 18,1% – ФК, 36,2% – змішані типи, а 24,5% – НДК без «домішок» інших пухлин [5].

Останнє перегукується з можливістю виникнення НДК *de novo* безпосередньо з нормальних фолікулярних клітин ЩЗ чи внаслідок тривалих зобоподібних станів у зв'язку з дефіцитом йоду [12]. Дійсно, у ендемічних областях більшість хворих із НДК в анамнезі мали зоб [13]. Описані рідкісні випадки розвитку НДК із субстернального зобу [14], а також із токсичних вузлів на фоні гіпертиреозу [15].

**Геномні характеристики.** Більшість НДК формуються на основі прогресивного накопичення (порівняно з попередньо наявними карциномами чи вузлами ЩЗ) додаткових мутацій, генетичних та епігенетичних подій, що сприяють нестабільності геному та прогресії онкогенезу [10]. Своєю чергою, неліковані НДК можуть з часом і надалі прогресувати до АК шляхом подальшої дедиференціації, бо чим більше генетичних порушень накопичує клітина, тим більш агресивним і погано диференційованим є рак [16, 17]. Через характеристики, що проявляються упродовж поетапної дедиференціації, пухлини можуть мати спільні особливості з іншими типами карцином ЩЗ, що ускладнює процес вивчення геномних характеристик, притаманних саме НДК.

В останні десятиліття прогрес у знаннях про генетичні зміни, що лежать в основі патогенезу раку ЩЗ, був досягнутий завдяки вдосконаленню методів секвенування, наприклад, таких як секвенування наступного покоління (NGS), яке здатне досліджувати або весь геном, або екзом (послідовності, які транскрибуються на матричну РНК), чи транскриптоми (сукупність матричних РНК). Молекулярні сигнатури (характерні комбінації молекулярних змін – генетичних, епігенетичних, транскриптомних, протеомних, метаболомних тощо, які відображають специфічні біологічні процеси в клітині чи організмі) цих карцином відповідають певному мутагенному процесу (ендогенному – реплікаційні помилки, дефекти репарації ДНК, окиснювальний стрес чи екзогенному – ультрафіолет, куріння, хіміотерапія, алкоголь тощо). Встановлення молекулярних сигнатур додатково обґрунтовує діагноз та має потенційні прогностичні наслідки.

Щодо НДК ЩЗ, то розпізнавання *RAS*-подібних і *BRAF*<sup>V600E</sup>-подібних молекулярних транскриптомних профілів пов'язало перший із фолікулярним, а другий – із папілярним ростом [18]. *BRAF*-мутовані НДК менш, а пухлини з *RAS*-мутаціями більш диференційовані й суттєвіше відповідають стандартним гістологічним критеріям визначення НДК (див. нижче) [17]. Зазначимо, що геномний ландшафт випадків, які, як вважають, виникають *de novo*, порівняно з тими, що зазнають дедиференціації з ПК/ФК, через труднощі чіткого визначення першої групи детально не досліджений.

Використовуючи секвенування усього екзому НДК, які походили від ФК ЩЗ у 15 пацієнтів, було виявлено 3446 мутацій соматичних генів. Серед них 3100 заміни одного нуклеотиду на інший (SNV), 346 інделей, а також збільшення кількості копій (CNA) чи ампліфікація гена *RAS*, що змінюючи рівень експресії генів відіграють роль у прогресуванні пухлини. Діапазон генетичних змін на одного пацієнта становив 32-543 SNV (медіана 260), 2-108 інделей (медіана 6) [19]. Підтверджена сигнатура соматичних мутацій, які асоціюються із дефектами гомологічної рекомбінації внаслідок порушення репарації дволанцюгових розривів ДНК, із дефіцитом репарації невідповідностей ДНК та дефіцитом ексцизійної репарації нуклеотидів, та ще низки сигнатур, етіологія яких ще не встановлена. Відмічено, що більшість сигнатур мали високий рівень внеску (50-100%) [19].

За іншими даними, середня кількість мутацій, які спостерігають у НДК, становить дві, але мутаційний тягар зростає зі збільшенням віку хворих та пов'язаний із більшим розміром пухлини, вищою частотою віддалених метастазів і меншою загальною виживаністю [17]. Результати аналізу частоти критичних генетичних змін у карциномах ЩЗ свідчать, що НДК мають такі в 43% випадків. Це нижче, ніж їх частота в АК (59%) і навіть у ПК (94%). Водночас у цих пухлинах суттєво різниться спектр генетичних змін та частота мутацій окремих генів [20].

Спостереження, що більшість НДК містять мутації в онкогенах *BRAF* чи *RAS*, підтверджує модель онкогенезу, згідно з якою ці пухлини виникають із диференційованих шляхом накопичення інших («пізніх») ключових генетичних змін, бо НДК демонструють значно розширений їх спектр порівняно з ПК чи ФК, що виходить за

рамки основних драйверів [21]. Поділяючи мутації на «ранні» та «пізні» події, література розділяє початкові рушійні сили неоплазії, такі як мутації *BRAF* і *RAS*, та вторинні мутації, які пояснюють дедиференціацію та агресивну поведінку [22, 23]. У випадках, коли низькодиференційовані ділянки пов'язані з добре диференційованим компонентом, «ранні» зміни визначаються в обох областях, тоді як «пізні» обмежуються менш диференційованими частинами пухлини [24].

Ступінь стимуляції шляху MAPK за наявності мутацій *BRAF* чи *RAS* варіює залежно від генетичного драйвера. Так, мутації *BRAF* мають сильніший активувальний потенціал порівняно з мутаціями *RAS*, і це обернено корелює з експресією маркерів диференціації ЩЗ, включаючи натрій-йод симпортер [18, 25]. Існує геномна та транскриптомна гетерогенність у пухлинах із мутаціями *BRAF* і *RAS*, що впливає на клінічні характеристики, особливо коли ці пухлини прогресують до більш просунутих форм, таких як НДК/АК.

Мутації у шляху RAS-RAF-МЕК-ERK/JNK підтверджені в більшості з НДК, при чому профілі мутацій *BRAF* і *RAS* можуть відповідати таким у співіснуючих локусах диференційованих карцином [11]. У НДК, які виникли з ФК ЩЗ, мутації були встановлені в генах *RAF1*, *MAP2K2* і *AKT2* [19]. Назагал у понад 60% пацієнтів відмічені соматичні мутації (включаючи також мутації генів рецепторних тирозинкіназ), СНА чи ампліфікація гена *RAS*, який розташований вище за шляхи MAPK і РІЗКСА/PTEN/АКТ/мTOR [19].

У НДК мутації *BRAF<sup>V600E</sup>* і *RAS* є несумісними та зустрічаються в 10-86% і 10-38% зразків пухлин відповідно [1, 26]. Зазначимо, що мутації *BRAF* у НДК виявляють рідше, ніж у ПК (28,6% і 74,4% відповідно) [27]. Мутації *RAS* здебільшого реєструють у більших метастатичних НДК, що гістологічно відповідають Туринським критеріям, тоді як мутації *BRAF* – у менших за розміром пухлинах, які діагностують на основі наявності некрозу та високої швидкості мітозу незалежно від характеру росту [1, 17]. Вищу частоту мутацій *RAS* порівняно з частотою мутацій *BRAF* у НДК, що реєструють у деяких дослідженнях, пояснюють можливістю частішого зв'язку НДК із ФК чи з інвазійним інкапсульованим фолікулярним варіантом, ніж за класичною ПК [16, 26]. Це відповідає іншим даним щодо можливої відсутності мутацій *BRAF* у НДК, які походи-

ли з ФК ЩЗ, при високій частоті мутацій *RAS* (53,3%) [19].

НДК із мутацією *BRAF* переважно метастазують у регіонарні лімфатичні вузли, тоді як ті, що містять мутації *RAS*, мають вищий рівень віддалених метастазів [17, 28]. Це свідчить, що мутації *BRAF* не є важливими для метастазування НДК у кістки [29], проте *BRAF*-мутовані пухлини мають знижену здатність накопичувати радіоїод і є нечутливими до РІТ [30].

У НДК відмічені генетичні зміни ще в одному з ключових внутрішньоклітинних механізмів передачі сигналів від цитокінів, гормонів і факторів росту – сигнальному шляху JAK/STAT. Аналіз експресії пухлинної РНК у пацієнтів із НДК ЩЗ показав, що підвищена активність цього сигнального шляху в пухлинах із мутацією *BRAF<sup>V600E</sup>* корелює з гіршим прогнозом [31].

«Пізні» молекулярні зміни, які накопичуються при прогресуванні та дедиференціації карцином ЩЗ, включають мутації в шляху РІЗК/PTEN/АКТ/мTOR (мутації *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN* і *CTNNB1*), у промоторі гена *TERT* (*TERTp*), у комплексі SWI-SNF, гена гістон-метилтрансферази, генів репарації невідповідності, генах *EIF1AX*, *CDKN2A*, зміні кількості хромосом, а також немутаційні процеси [32, 33].

Генетичні дефекти ефекторів шляху РІЗК демонструють специфічні комбінації з драйверами, що активують MAPK: онкогенні мутації *PIK3CA* мають тенденцію до кластеризації в пухлинах із мутацією *BRAF<sup>V600E</sup>*, тоді як втрати *PTEN* відбуваються разом із мутаціями *RAS* і *NF1* (онкосупресор нейрофібромін) [17]. Мутації *AKT1* виявлені лише в невеликій частині НДК (до 13%) разом із мутацією *BRAF<sup>V600E</sup>*. Діапазон частоти мутації *PIK3CA* у НДК значніший (до 20%), що пов'язують із великою часткою локусів ПК у пухлинах [3, 34] й асоціюються з високим ризиком смерті пацієнтів [35]. Мутації гена *CDKN2A*, який кодує CDK4/6 (інтегровальний вузол функціонування шляхів MAPK/ERK, EGFR/ERBB і РІЗК/АКТ), зустрічаються в НДК із частотою до 7% і можуть бути пов'язаними з прогресуванням раку ЩЗ, оскільки цей тип варіації не виявляється в диференційованих карциномах [17, 36]. З'ясовано, що НДК із вищою активацією CDK4/6 мають тенденцію до значного проліферативного і метастатичного потенціалу та коротшої загальної виживаності пацієнтів [37].

## Огляди

Агресивні злоякісні пухлини, які мають мутації *PTEN*, містять у структурі низько диференційований компонент у тандемі з наявністю декількох хромосомних аномалій, зокрема *CNA*, та високою кількістю мутантних молекул (*AF*) – від 45 до 91% відносно загальної кількості молекул дикого типу. Цікаво, що карцинома з *AF* 91% повністю відповідала діагностичним критеріям НДК, а пухлина з *AF* 70% мала до 10% низькодиференційованого компонента [38]. Зазначають, що пухлини ЩЗ із мутаціями *PTEN* з високими показниками *AF* та поширеними *CNA* мають агресивніші характеристики. Велика варіабельність у частоті мутацій *PTEN* у НДК (від 4 до 33%) часто супроводжується змінами гена нейрофібрину1 (*NF1*) чи гена транскрипційного репресора *RB1*, що кодує негативний регулятор клітинного циклу [17, 34].

Вважають, що реактивація теломерази, яка пригнічена в нормальних клітинах, індукує прогресію від ПК/ФК до НДК/АК [10, 39]. Ген, який її кодує (*TERT*), може зазнавати молекулярних змін свого промотера (*TERTp*), що супроводжується реактивацією теломерази та призводить до надмірного подовження теломер [40, 41]. Це дозволяє раковим клітинам уникати нормальних обмежень на поділ та проліферацію, спричиняючи ріст та метастазування карциноми [42]. Виникнення мутацій *TERTp* супроводжується надмірною активацією онкогенного шляху *MAPK*, драйверними мутаціями в сигнальному шляху *PI3K/AKT*, що відповідає вищій поширеності мутацій *TERTp* при агресивних видах раку, оскільки конститутивна активація шляху *PI3K/AKT*, а також сигналізації цитокінів та хемокінів (головним чином через шлях *NF-kB*) помітна саме в низькодиференційованих пухлинах [10, 43]. Але зазначено, що в НДК без співіснуючих локусів диференційованих карцином ЩЗ швидкість мутації *TERTp* нижча, ніж в останніх [11].

Мутації *TERTp*, дерегуляцію якого вважають справжнім біомаркером прогресування захворювання, відносно рідкісні у ПК і ФК (9%), вони стають частішими в метастатичних карциномах і НДК (21-66%), дуже поширені в АК (65-73%) і значною мірою пов'язані з резистентністю до радіоїоду [20, 44].

Важливо зазначити, що мутації *TERTp* відбуваються одночасно з мутаціями генів *BRAF* і *RAS* (5-40%) [17, 35], що відповідає запропонованому механізму, за яким мутації *TERTp* ство-

рюють нові сайти зв'язування для транскрипційних факторів, активованих передачею сигналу *MAPK* [45]. Якщо одночасна наявність мутацій *RAS* і *TERTp* асоціюється з розвитком радіоїод-резистентності, то співіснування мутацій *BRAF* і *TERTp* передбачає гірший прогноз щодо метастазування [2, 16], а комбінація мутації *TERTp* і *PIK3CA* є предиктором поганого загального прогнозу [35].

Ген супресора пухлин *TP53* кодує білок p53, який відіграє важливу роль у збереженні цілісності ДНК і контролі клітинного циклу. *TP53* є найбільш мутованим геном раку людини і його інактивуючі мутації залучені до процесу дедиференціювання пухлин ЩЗ, індукуючи втрату тиреоїдного транскрипційного фактора *PAX8* і *TPO* (тиреоїдна пероксидаза). Дійсно, мутації *TP53* найчастіше (70%) зустрічаються в АК і з меншою (і нерегулярною) частотою також у НДК (10-46%) [3, 44]. Важливо, що мутації *TP53* спостерігають виключно в областях НДК (але не в супутніх локусах диференційованих карцином), що свідчить про те, що вони не «успадковані» від передіснуючих карцином, а набуті під час їх трансформації [11].

Оскільки зміни *TP53* відносно рідкісні при метастатичній ПК (13%) та широкоінвазійній ФК (8%), які є запущеними формами диференційованого раку ЩЗ, а промотор *TERT* у них зазвичай інтенсивно мутує (48% і 75% відповідно), то існує думка, що мутації *TERTp* і *TP53* є основними чинниками, які запускають прогресування раку ЩЗ до низько- і недиференційованого [36].

Серед численних мутацій інших генів, які виявляють у НДК ЩЗ, слід зазначити: (1) мутації в генах, що кодують кінази контрольних точок, які належать до шляху реакції на пошкодження ДНК (*CHEK2*, *ATM*, *MSH2*) [17, 34]; (2) мутації *NF2* – регулятора активації консервативного сигнального кіназного каскаду *Nippo* (контролює розмір органів, проліферацію клітин, апоптоз і регенерацію, процеси дедиференціації клітин ЩЗ) [29]; (3) соматичні мутації *ABCA12* (кодує мембранний транспортер із родини ABC-транспортерів, які переносять ліпиди та інші молекули через клітинні мембрани), що відповідальні за схильність до рецидиву НДК за наявності судинної інвазії; (4) *ATP13A3* (кодує мембранну транспортну АТФазу; сприяє агресивному фенотипу через контроль метаболізму поліамінів й сигнальних шляхів виживання)

та (5) *CLIP1* (кодує білок асоційований із мікротрубочками, що регулює динаміку цитоскелета; функціонально пов'язаний із сигнальними шляхами MAPK і PI3K/АКТ) [19]; (6) мутації гена *EIF1AX* (важливий компонент комплексу преініціації трансляції білків, який відіграє вирішальну роль у збиранні транспортних РНК, рибосомних субодиниць та факторів ініціації). Мутації в останньому гені виникають одночасно з мутаціями генів *RAS* і передбачають коротший термін виживаності хворих [1, 17].

Конститутивна активація шляху WNT, що спричинена мутаціями в різних компонентах шляху, призводить чи до онкогенної активації β-катеніну, який кодується геном *CTNNB1*, чи до інактивації білка APC (негативний регулятор концентрації β-катеніну). Крім того, на активність шляху WNT також може впливати статус білка адгезії клітин E-кадгерину, кодованого геном *CDH1*. Мутації *CTNNB1* зустрічаються у 2% НДК, гена *APC* у 17%, а *CDH1* до 33%, що підтверджує гіпотезу про те, що втрата експресії E-кадгерину (а не β-катеніну) індукує процес дедиференціювання пухлин ЩЗ [34, 35].

Соматична інактивація гена *DICER1* (який відповідає за РНК-інтерференцію) відбувається в широкому діапазоні уражень ЩЗ: доброякісні утворення, ПК, ФК і НДК; в останньому частота мутацій *DICER1* може сягати 25% [44, 46]. Хоча прогноз для добре диференційованої карциноми ЩЗ з мутацією *DICER1* зазвичай хороший, він набагато гірший для пацієнтів із НДК. Проте, оскільки соматичні мутації *DICER1* виявляють як у доброякісних, так і низькодиференційованих злоякісних ураженнях, їх клінічна користь з погляду діагностичного потенціалу залишається обмеженою.

Активність транскрипційного фактора NF-κB є критично важливою для регуляції багатьох фізіологічних та патологічних процесів (зокрема в запальних та імунних реакціях, розвитку периферичних лімфоїдних органів, у дозріванні та активації імунних клітин, клітинному метаболізмі, гомеостазу тощо). Порушена базальна активність фактору NF-κB є поширеною рисою карцином ЩЗ людини, він посилює проліферацію та життєздатність пухлинних клітин, сприяє міграції та колонізації їх у віддалених органах, а також підживлює імунне мікрооточення. Ключова роль NF-κB особливо помітна в НДК і АК [47].

У невеликій частині НДК визначають мутації в генах, що кодують рецептори епідермального фактора росту (*ERBB1/4*), рецептори фактора росту ендотелію судин (*FLT1*, *FLT4* і *KDR*) і рецептори сигнального шляху розвитку та онкогенезу NOTCH (*NOTCH14*). Мутації також були виявлені в генах *TSHR* (кодує рецептор ТТГ) чи *STK11* (регулятор клітинного метаболізму, росту та полярності тиреоцитів) [17, 34].

Слід зазначити також, що в 13% НДК знаходяться злиття драйверів раку ЩЗ: транскрипційного фактора *PAX8* з *PPARγ* (пероксисомний проліфератор, активований рецептором γ), що призводить до формування химерного транскрипційного фактора, який активує проліферацію та блокує диференціювання фолікулярних клітин ЩЗ, а також білка-адаптера стріатину з рецепторною тирозинкіназою ALK (*STRN-ALK*), що викликає конститутивну активацію тирозинкіназного сигналіну і сприяє втраті диференціації тиреоцитів та прогресуванню пухлини [48, 49]. Назагал, різні перебудови ALK при НДК є відносно поширеними (2-16%) [50].

Встановлено також злиття *RET* з *CCD6* (функціонує як супресор пухлин) чи з *NCOA4* (коактиватор ядерних рецепторів 4), що є найпоширенішими перебудовами, які спостерігають як у ПК, так і в НДК (6-15%) [17]. Злиття генів призводить до онкогенної активації RET-кінази, що, своєю чергою, посилює передачу сигналу вздовж класичних сигнальних шляхів. Інші виявлені перегрупування в НДК – це злиття *BRAF/NTRK1* і *BRAF/NTRK3* [17, 22].

Хромосомні аномалії, які представляють важливі маркери агресивності раку і є звичайним та широко поширеним явищем у прогресивних карциномах ЩЗ, добре охарактеризовані як прогностичні чинники рецидиву та смерті. У НДК спостерігали значні ампліфікації на хромосомах 1p, 1q, 5p, 7p, 7q, 17q, 20q і 21p та делеції на хромосомах 13q, 16q, 17p і 22q. Ампліфікація 1q є найчастішою CNA з частотою 37% [44]. За іншими даними, за відсутності мутацій драйверів втрати у хромосомах 1p, 13q і 17p є частими подіями в агресивних НДК. Пацієнти з НДК зі збільшенням хромосоми 1q мають гірший прогноз щодо виживаності [1, 17]. Ампліфікацію хромосоми 17q фіксували з частотою 39%, а серед усіх ідентифікованих CNA ампліфікація 5q13.2 була найзначнішою з найнижчим коефіцієнтом ризику [44]. Втрати у хромосомі

## Огляди

22q гена-супресора пухлини *NF2* тісно пов'язані в НДК із наявністю мутації *RAS*.

Геномна карта НДК ЩЗ не повністю пояснює патогенез цього типу пухлин, їх біологічні та клінічні властивості, а також шляхи прогресування. Хоча поширеність специфічних генних змін зростає пропорційно втраті диференціювання та підвищенню агресивності, більшість із них зустрічаються як у добре диференційованих карциномах ЩЗ, так і в НДК. У цьому контексті епігенетичні регуляторні механізми, можливо, є основними комплементарними гравцями в прогресії від диференційованої до низько- і далі до недиференційованої карциноми ЩЗ. Так, набуття мутацій у генах, що кодують епігенетичні модифікатори, зокрема субодиниці комплексів ремоделювання хроматину SWI/SNF є важливою рисою прогресування процесів дедиференціації карцином ЩЗ. У НДК виявлені несумісні зміни в генах, що кодують компоненти цього комплексу [17, 34].

Дані щодо інших епігенетичних модифікацій у НДК нечисельні. Так, глушіння пухлинного супресора *RASSF1* шляхом гіперметилування було виявлено в одному випадку НДК, а гіпометилування промотора *SERPINB5*, який кодує інгібітор серинової протеази *Maspin* (потужний пухлинний супресор, що регулює адгезію, апоптоз, ангиогенез і метастазування) – у 41% НДК. Це призводить до надмірної експресії *Maspin* із функцією, як вважають автори, сприяння метастазуванню [51]. При запущених пухлинах ЩЗ відбуваються мутації в інших родинах епігенетичних регуляторів [17]. До них належать гістонметилтрансферази та гістонацетилтрансферази, функціями яких є перенесення метилових/ацетилових груп до залишків лізину та аргініну в гістонах. Очікується, що в клітинах НДК ЩЗ із цими дефектами відбудеться переконфігурація гістонових міток певних геномних ділянок і порушення при цьому дискретних транскрипційних програм [39].

Відомо також про додаткові, рідкісні спорадичні інактивуючі мутації в інших епігенетичних регуляторах, таких як *BCOR* (епігенетичний регулятор і корепресор транскрипції, функція якого критично важлива для розвитку імунної системи та контролю проліферації клітин), *BCL6* (транскрипційний репресор із ключовою роллю в розвитку імунної системи, зокрема В-лімфоцитів), *MEN1*, який кодує каркасний бі-

лок Менін, що бере участь у модифікації гістонів і в регуляції епігенетичних генів. Високі показники експресії нових мутацій (*MED12* і *RBM10*, 15% і 12% відповідно) були зареєстровані в НДК у пацієнтів, які померли. Перший ген кодує білок, що є частиною медіаторного комплексу, який важливий для регулювання транскрипції, а другий – РНК-зв'язуючий білок, що регулює альтернативний сплайсинг та інші процеси, пов'язані з РНК [20, 34].

Некодувальні РНК – це клас РНК, які транскрибуються, але не транслуються в білки. Вони становлять більшу частину геному – близько 98% і включають як міРНК, так і довгі РНК (lncRNA), що причетні до генетичної та епігенетичної регуляції геному. Неправильна епігенетична регуляція цими молекулами сприяє прогресуванню різних пухлин ЩЗ, включаючи НДК/АК [52]. Порушення регуляції lncRNA при раку ЩЗ ретельно вивчено для різних гістологічних типів, включаючи АК, тоді як для НДК майже немає конкретних даних. Передбачають, що різні lncRNA можуть брати участь у прогресуванні карцином ЩЗ, як це постулюють для lncRNA MALAT1, рівень якої знижується у НДК [53].

МіРНК відіграють важливу роль у патогенезі раку ЩЗ: вони сприяють трансформації тиреоцитів і поширенню метастазів, підвищують стійкість до хіміотерапії та часто є корисними інструментами для діагностики та прогнозу карцином ЩЗ. Багато сигнальних шляхів і окремих факторів, вирішальних для розвитку та прогресування раку ЩЗ, залежать від активності міРНК [54]. Вони можуть функціонувати чи як онкогени, чи як гени-супресори пухлин, регулюючи експресію цільових генів.

У НДК рівень приблизно 10-15 різних міРНК, включаючи, зокрема miR-23b і miR-150, які беруть участь у регуляції відповідно *FGFR3* і *TP53*, знижується порівняно з нормальною тканиною [55]. Серед активованих міРНК у НДК частіше відмічають miR-129, miR-183, miR-187, miR-339, miR-146b, miR-221 і miR-222. Зазначимо, що miR-146b націлена на *SMAD4* (центральний медіатор сигнального шляху TGF- $\beta$ ), а miR-221 і miR-222 – на *PTEN*, *CDK1A*, *CDK1B*, *TIMP3*, *KIT* і *IQGAP1*. Підвищення активності miR-221 і miR-885-5p було зареєстровано в онкоцитарному варіанті НДК, тоді як підвищення регуляції miR-23b і miR-150 корелювало з рецидивом

пухлини та збільшенням летальності [55]. Важливо, що miR-150, miR-183-3p, miR-221 і miR-222 є найбільш deregulованими міРНК, що дозволяє відрізнити диференційовані пухлини від НДК. Особливий інтерес становить визнання того, що міРНК можуть модулювати експресію натрій-йод симпортера. Наприклад, посилення активності miR-875-5p індукує в НДК клітинну проліферацію та зменшує апоптоз і поглинання радіоїоду шляхом пригнічення натрій-йод симпортера [56].

НДК демонструють відносно низькі показники ТМВ (кількість соматичних мутацій у геномі пухлини, що віднесені на 1 мегабазу (Mb) послідовності) та високі показники TIDE (динамічна модель, що оцінює імунне мікрооточення пухлини та взаємодію пухлина-імунна система). TIDE як біоінформативний алгоритм базується на аналізі експресії генів у пухлинних зразках і моделює два ключові механізми, через які пухлина уникає імунної відповіді: (1) дисфункція Т-клітин (коли інфільтруючи пухлину цитотоксичні Т-лімфоцити присутні, але втратили свою ефекторну активність) і (2) ексклюзія Т-клітин (коли пухлина блокує проникнення Т-лімфоцитів і залишається імунологічно «холодною»). Отже, низькі показники ТМВ на фоні високих значень TIDE в НДК свідчить про вищу ймовірність активації механізмів уникнення пухлиною впливу на неї імунної системи та про нижчу ймовірність отримання користі від лікування інгібіторами імунних контрольних точок [57, 58].

У випадку раку ЩЗ мікрооточення пухлини (ТМЕ) складається з безліч різних типів клітин: стромальних, імунних, ендотеліальних, перититів, що знаходяться в середовищі разом із пухлино-асоційованими фібробластами (CAF), які постійно взаємодіють з пухлинними клітинами, підтримуючи ріст пухлини, її метаболізм, ангіогенез та прогресування. Вони можуть бути відповідальними за або брати участь у розвитку внутрішньопухлинного фіброзу при раку ЩЗ [59]. Дані про роль CAF у раку ЩЗ та про їх потенційну роль як біомаркерів обмежені моделями ПК та АК, але результати дослідження експресії маркерів CAF (ген колагену типу 1 – *COL1A1* і ген альфа-актину гладеньких м'язів 2 – *ACTA2*) у НДК свідчать, що вона подібна до такої в ПК і АК [60, 61].

На основі профілю експресії генів, що

пов'язані зі станом імунної системи при раку ЩЗ, було означено чотири категорії імунних сигнатур: (1) гарячі; (2) зі зміненою імуносупресією; (3) змінені/виключені (4); холодні [62]. Згідно з цим, диференційовані карциноми визначені як «холодні», а більшість АК як «гарячі» (34%; Т-клітинне запалення) та зі зміненою імуносупресією (50%; низький ступінь Т-клітинної інфільтрації, але за наявності розчинних інгібіторних медіаторів, імуносупресивних клітин і Т-клітинних контрольних точок) [48, 63]. НДК виявляє два імунні контексти: «холодні» (65%; без Т-клітинного запалення) та «змінені/виключені» (14%; Т-клітини на інвазійних краях чи без внутрішньопухлинної інфільтрації). Отже, НДК мають імунне мікросередовище, яке значною мірою позбавлене імунних клітин, зокрема Т-клітин, і характеризується імуносупресивними чинниками [64]. Ця відсутність імунної інфільтрації та активності обумовлює стійкість НДК до імунотерапії.

Нещодавні досягнення в розумінні молекулярного патогенезу раку ЩЗ показали, що декілька імуноасоційованих генів, які кодують чи білки контрольних точок, чи їх ліганди, відіграють певну роль у розвитку та прогресуванні захворювання. Серед них *CD274* (кодує PD-L1 – ліганд рецепторів програмованої смерті PD-1), *CD86* (кодує костимуляторний ліганд рецепторів CD28 і STLA-4) і *HAVCR2* (кодує інгібіторний чекпойнт TIM-3, критичний для виснаження Т-клітин) [65, 66]. НДК ЩЗ мають специфічні імунні профілі з особливим акцентом на активацію макрофагів М2-класу та експресію білка PD-L1, що відіграє важливу роль в опосередкуванні імуносупресії [64, 67]. Експресія PD-L1 відбувається на Т-клітинах, природних клітинах-кілерах, дендритних клітинах та деяких клітинах пухлин [68, 69]. Зв'язок PD-L1 з Т-лімфоцитами пригнічує міграцію та проліферацію Т-клітин, вивільнення цитотоксичних медіаторів, таких як інтерлейкіни, та гальмує знищення пухлинних клітин.

Рівень позитивності PD-L1 у НДК становить від нуля до 47% [70, 71]. При цьому визначили значний зв'язок експресії PD-L1 з онкоцитарним фенотипом пухлин і встановили унікальну PD-L1-позитивність судин НДК, що може бути частиною механізму пригнічення пухлинного імунітету шляхом експресії ліганду рецепторів програмованої смерті PD-1 [67, 72]. Назагал

## Огляди

висновки щодо ролі PD-1/PD-L1, CTLA-4 і TIM-3 у формуванні імунного мікрооточення карцином ЩЗ базуються на результатах досліджень об'єднаних груп пухлин, які включали невелику кількість АК, НДК, а також запущені форми диференційованих карцином, тому прогностична роль цих факторів у НДК точно не відома.

**Діагностика.** НДК при первинному обстеженні проявляється як швидко зростаючий вузол на шії, який часто (до 40%) вже супроводжується компресійними та інфільтративними симптомами щодо структур шії, що є наслідком інвазії пухлини в поворотний гортанний нерв, трахею чи стравохід [26].

Картина УЗД зазвичай представлена вузлами значного розміру (>2-3 см), а критеріями підозри щодо їх злоякісності, згідно з міжнародною класифікацією, є солідна будова, наявність вираженої гіпоехогенності, нечітких країв і мікрокальцифікатів [73]. На сьогодні невідомо жодних особливих УЗД-ознак для НДК, хіба що наявність нерегулярної васкуляризації чи інвазії яремної вени [74]. Через значне перекриття сонографічних ознак доброякісних, прикордонних і злоякісних уражень ЩЗ, висновків УЗД недостатньо для точної стратифікації ризику щодо НДК.

Для доопераційного визначення стадії хвороби, локалізації метастатичного ураження та моніторингу його прогресування застосовують КТ. Однак, ідентифікація ділянок некрозу, який є одним із ключових маркерів у діагностиці НДК при проведенні візуалізаційного обстеження утруднена чи навіть неможлива і, як наслідок, карциному часто діагностують на передопераційній візуалізації неправильно. Однак стверджують, що доповнення КТ радіомікою, яка заснована на переведенні візуальних характеристик контрастної КТ у кількісні параметри, може потенційно відрізнити НДК від диференційованих карцином у пацієнтів із великими злоякісними новоутвореннями ЩЗ [75]. Для виявлення ураження лімфатичних вузлів перед операцією корисним може бути проведення МРТ, яка, зважаючи на різницю в розмірі пухлин, їх меж, співвідношення інтенсивності сигналу твердих компонентів на T2-зважених зображеннях, внутрішньопухлинної кільцеподібної гіпоінтенсивності, а також на різну частоту інвазії в трахею, стравохід, у судини та венозного тромбозу,

характеризує відмінності між ПК, ФК, АК і НДК [76].

Результати цитологічного дослідження аспіратів, отриманих при проведенні ТАПБ у хворих із НДК, часто можуть бути описані як наявність фолікулярного епітелію з переважно блідими фолікулами (як окремо, так і в листо-подібних скупченнях) і розсіяних макрофагів, що відповідає категорії Bethesda II [15]. Як приклад, із 8 випадків НДК при проведенні ТАПБ жоден не отримав категорію Bethesda VI: у 5 випадках визнано підозру на злоякісне утворення, в інших (по одному) – фолікулярну неоплазію, гіперплазію тиреоїдного епітелію, доброякісний вузол ЩЗ [13]. Зважаючи, що хибнонегативні результати при проведенні ТАПБ можуть сягати до 11%, а також на те, що виживаність хворих із НДК суттєво нижча за цей показник у пацієнтів із диференційованими карциномами ЩЗ, ризик впливу хибнонегативних результатів ТАПБ на смертність перших, ймовірно, є більшим. У ретроспективному аналізі даних ТАПБ невідповідність її висновків остаточному діагнозу НДК була пов'язана зі складністю отримання матеріалу, малоклітинністю, наявністю в зразку кістозної рідини, крові, кальцифікацією матеріалу – тих артефактів, які впливають на неправильну діагностику. Оскільки діагностика НДК за допомогою ТАПБ є складною і не завжди відповідає реальним характеристикам пухлин, проведення операційного втручання часто відтермінується [77, 78].

Визначення деяких імуноцитохімічних маркерів, таких як тиреоглобулін, TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1), PAX8, цитокератин 7, Ki-67, галектин 3, PanCK (пан-цитокератин), які, як відомо, пов'язані з диференціюванням клітин ЩЗ, може бути корисним для передопераційної діагностики НДК [79]. У випадку непереконливих результатів УЗД і ТАПБ рекомендують проведення інтраопераційного дослідження заморожених зрізів пухлини [80].

Встановлення патологічного діагнозу «НДК» є досить складним через відсутність клінічного консенсусу щодо діагностичних критеріїв, проміжних характеристик НДК між диференційованими карциномами та АК, а також через суб'єктивність досвіду патолога [81, 82]. Проте патогістологічні дослідження зрізів пухлини, які пофарбовані гематоксиліном/еозином, відіграють найважливішу роль у діагностиці НДК.

НДК діагностують на основі Туринських критеріїв: (а) солідний/трабекулярний/інсулярний тип злоякісного росту (чітко окреслені, видовжені гнізда, оточені тонкими фіброваскулярними перегородками; (б) відсутність типових ядерних характеристик ПК ЩЗ; (в) наявність принаймні однієї з наступних ознак, а саме: звивисті ядра (нерегулярні, маленькі, круглі, часто «родзинкоподібні», гіперхроматичні, внутрішньоядерні включення відсутні, цитоплазма зазвичай нечисленна, але може бути онкоцитарною); мітотична активність  $\geq 3$  на 10 полів високого збільшення чи ділянки некрозу пухлини [83, 84]. Особливості інших новоутворень ЩЗ, які мають локуси поряд із ділянками НДК, можуть ускладнювати гістологічну діагностику НДК і потребують чіткої диференціації. Серед них: (1) некроз інфарктного типу; (2) солідний підтип ПК ЩЗ; (3) медулярна карцинома ЩЗ; (4) АК ЩЗ; (5) онкоцитарно-фолікулярні новоутворення ЩЗ [84, 85].

Досі існує дискусія, яка частина низькодиференційованого компонента поряд із добре диференційованими ділянками потрібна для встановлення діагнозу НДК. Вважають, що наявність навіть 10% площі пухлини, яка відповідає Туринським критеріям, виправдовує діагноз НДК, бо прогноз пацієнтів із карциномами ЩЗ, які мають низькодиференційований компонент при пороговому значенні в 10%, подібний до такого при «повноцінній» НДК [85, 86]. Відповідно до 5-го видання Класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ, коли суміш диференційованих і низькодиференційованих ділянок спостерігають в одній пухлині, слід реєструвати найменш диференційований компонент незалежно від його обсягу і будь-який низькодиференційований компонент повинен бути фіксований у звіті патолога. Водночас є думка, що порогове значення низькодиференційованого компонента для діагностики НДК повинно становити 50% [87].

Молекулярне тестування вузлів ЩЗ широко вводиться в рутинну практику діагностування злоякісних новоутворень. Воно може бути корисним для оптимізації прийняття рішень щодо вузлів ЩЗ категорій Bethesda IV-VI [88]. Проте на поширеність генетичних змін у НДК частково впливають історичні особливості класифікаційних критеріїв, а також той факт, що кожна НДК як перехідна форма тиреоїдного

раку може мати свій унікальний набір молекулярних змін [3].

**Клінічні характеристики.** НДК діагностують в осіб, які на момент звернення значно старші за хворих із диференційованими карциномами ЩЗ (від 55 до 65 років) [5, 89]. У дитячому, підлітковому та молодому віці НДК є дуже рідкісною пухлиною [80, 90]. Щодо розподілу за статтю, то НДК лише дещо частіше зустрічається в жінок (зі співвідношенням жінки:чоловіки 1,1:1-1,6:1) [83, 91], хоча описані когорти, де жінки превалюють (2,9:1) [26].

На момент встановлення діагнозу, як правило, реєструють вже вищі стадії захворювання (стадія III – 45,5%, стадія IV – 20,2%), великі розміри пухлин (середній розмір близько 5 см), їх мультифокальність, широку інтра- та екстра-тиреоїдну інвазію [73, 92]. Остання поширюється на нерви, м'язи та м'які тканини, що оточують ЩЗ (із залученням ремінних м'язів, внутрішньої яремної вени, трахеї/гортані, глотки/стравоходу, гортанного нерва, судин) [2, 82]. Зазначимо, що розмір пухлини понад 4 см вважають предиктором розвитку рефрактерності до РІТ [92, 93]. Некроз спостерігається у 65,7% НДК, а мітоз у 73,3% [26].

Порівняно з диференційованими карциномами НДК ЩЗ мають більшу схильність до метастазування – частота метастазів може сягати навіть до 85-96% [94, 95]. Легені, мабуть, є найчастішим місцем локалізацій віддалених метастазів (14-54%); на другому місці – кістки та мозок (18-33%), середостіння (25%), печінка (10%); рідкісними є метастази в нирки, селезінку, надниркові залози, яєчники та товсту кишку [19, 96].

Хоча для діагностики НДК ЩЗ обов'язковим є встановлення наявності інвазії пухлини, існують рідкісні повністю інкапсульовані новоутворення, за яких, проте, морфологія пухлини ідентична визнаній для НДК. Зустрічаються також інкапсульовані НДК із фокальною капсульною, але значною васкулярною інвазією [92]. Инкапсульовані пухлини без інвазії в капсулу пухлини мають чудові довгострокові результати з погляду низької частоти метастазування, рецидивів і сприятливого терміну виживаності хворих [91].

Фібросклеротичні зміни в НДК більш поширені (79%) порівняно з ФК і ПК (53%) чи онкоцитарною карциномою (39%). Значний фіброз також частіше спостерігали в НДК (53%), тоді

## Огляди

як він обмежений у пухлинах ЩЗ інших гістологічних типів (8-32%) [61]. Наявність і ступінь фібросклеротичних змін пов'язані з віком хворих, розміром пухлини, величиною мітотичного індексу і некрозом та корелювали з розповсюдженням пухлини до капсули пухлини, тоді як судинна інвазія не була пов'язана з ними, за винятком випадків ангіоінвазійних НДК із залученням 4 і більше кровоносних судин [61].

**Лікування.** Лікування НДК ЩЗ є складним через обмеження терапевтичних можливостей, що пов'язано з рідкістю захворювання, його гетерогенною природою, неузгодженістю діагностичних критеріїв та відсутністю консенсусу щодо чітких стандартизованих алгоритмів [82, 97]. Мультиmodalна терапія, яка включає хірургічне втручання та РЙТ, може бути подекуди корисною для подовження виживаності пацієнтів із локорегіональним захворюванням, проте для хворих із поширеною метастатичною хворобою терапевтичних варіантів недостатньо [98]. Назагал лікування проводять відповідно до рекомендацій, які розроблені для терапії рефрактерних до радіоїоду диференційованих карцином ЩЗ [1].

Тотальна тиреоїдектомія з лімфодисекцією ший є стандартом лікування НДК як і інших злоякісних карцином ЩЗ. Водночас оскільки ці пухлини гістологічно можуть мати багато спільного з ФК ЩЗ, то хірургічне втручання також може бути виконане двічі [99]. Зважаючи на швидкий ріст пухлини, яка надмірно розростається та інтимно контактує з навколишніми життєво важливими органами, хірургічний метод є ускладненим. Часто виникає необхідність проводити радикальну/розширену тиреоїдектомію, яка передбачає видалення пухлини з трахеї/гортані, виконання підслизової езофагектомії чи видалення пухлинного тромбу з внутрішньої яремної/брахіоцефальної вен. Задовільний локорегіонарний контроль хвороби може бути досягнутий у пацієнтів із НДК, якщо вся пухлинна маса усунена під час первинної операції. Проте, на відміну від видалення диференційованих карцином ЩЗ через часту екстратиреоїдну інвазію при НДК важко досягти резекції R0. У зв'язку з цим не рекомендують йти на значний ризик під час хірургічного лікування (резекції сонної артерії чи кількох органів, таких як гортань, гіпофаринкс, стравохід тощо) для досягнення радикальності видалення пухлини [5].

Центральну чи центральну та латеральну дисекцію лімфовузлів ший виконують при наявності збільшених лімфовузлів у цих компартментах (найчастіше уражаються лімфатичні вузли IV, а потім III рівня, рідко V рівня) [100, 101].

Назагал контроль захворювання все ще залишається незадовільним, а детальність від нього в основному пов'язана з місцевими рецидивами та наявністю віддалених метастазів [1, 82]. Оскільки понад 50% пацієнтів із НДК мають на момент встановлення діагнозу місцеве поширене захворювання, а до більшості з них під час спостереження реєструють віддалені метастази, для лікування цих рідкісних пухлин зазвичай потрібні мультиmodalні ад'ювантні методи лікування (РЙТ, зовнішня променева терапія, системна хіміо- чи таргетна терапія), хоча ефективність їх залишається низькою [1, 102].

РЙТ призначають пацієнтам із НДК, враховуючи певну позитивну авідність метастатичних уражень до радіоїоду, сприятливу переносність лікування, а також відсутність більш ефективних альтернатив. У частини хворих РЙТ може знижувати летальність при НДК [5, 96]. Проте, часто РЙТ не має задовільного результату, бо існування в карциномі менш диференційованих ділянок значно знижує збереження авідності пухлини в цілому [82, 97]. Частота ремісії після видалення карциноми з наступною терапією <sup>131</sup>I обмежена приблизно третьою пацієнтів [93]. Недостатньо також досліджень щодо вивчення впливу РЙТ на подовження тривалості виживаності хворих із НДК, бо більшість із наявних не змогли довести її переваг [82].

Ад'ювантну зовнішню променеву терапію рекомендовано пацієнтам з агресивними пухлинами при стадії захворювання Т3-Т4, із віддаленими метастазами, із широким екстратиреоїдним розповсюдженням, за локорегіонарного рецидиву захворювання, неповного хірургічного втручання (R2) чи при неоперабельній пухлині [103, 104]. Рівень відповіді на лікування низький і не покращує місцевий контроль захворювання та рівень виживаності хворих [1, 5]. Проте не заперечують, що зовнішня променева терапія на сьогодні входить в арсенал методів лікування пацієнтів із НДК, зокрема може бути успішно використана у хворих із метастатичними вогнищами в кістках [97, 105]. Підкреслюють також потенціал променевої терапії як можливої стратегії відтермінування початку системної терапії

в пацієнтів із метастатичними НДК, а також із паліативною метою [104, 106].

На сьогодні не існує ефективного хіміотерапевтичного режиму для лікування НДК, а досвід застосування системної хіміотерапії в пацієнтів із НДК недостатній. Цисплатин/доксорубіцин і карбоплатин/паклітаксел є подібними комбінаціями, які використовують для гальмування прогресування захворювання. Ці схеми були застосовані для окремих пацієнтів із НДК і наразі не фіксували їх суттєву клінічну користь; це лікування, як правило, не рекомендують через значні побічні ефекти [1, 82]. Водночас не припиняються пошуки нових комбінацій, наприклад, вивчають ефективність антифолатного хіміотерапевтичного засобу пеметрекседу в комбінації з карбоплатином. Пацієнти з НДК мали стійку відповідь на лікування цими препаратами з медіаною виживаності без прогресування 29 місяців [107].

Ідентифікація нових молекулярних маркерів призвела до розробки специфічних інгібіторів для лікування пацієнтів із прогресивними карциномами ЩЗ, рефрактерними до РІТ, включаючи НДК [108]. Водночас утверджується думка, що на сьогодні системна таргетна терапія повинна бути останнім кроком у ліванні пацієнтів з агресивним рефрактерним до РІТ раком ЩЗ. Їй обов'язково повинні передувати хірургічне втручання, супресія ТТГ тироксином, лікування радіоїодом та місцева терапія. Таргетну терапію слід пропонувати пацієнтам при клінічно швидкому погіршенні перебігу раку ЩЗ у випадках, коли є загроза життю [109].

Специфічні препарати, що можуть впливати на молекулярні зміни при раку ЩЗ, згруповані у два основні класи. Перший представлений моноклональними антитілами, роль яких у ліванні раку НДК, однак, досі не визначена. Друга група включає інгібітори тирозинкінази (ІТК), які впродовж останніх 10-15 років були випробувані для лікування прогресивних і стійких до радіоїоду пухлин ЩЗ. Однак у клінічних випробуваннях не вдалося виявити молекулярні зміни, що могли б передбачити позитивну відповідь на ІТК у хворих із НДК [110].

Таргетне лікування метастатичної рефрактерної до радіоїоду НДК ЩЗ переважно включає мультиткіназні ІТК (мІТК), які блокують одну або кілька рецепторних тирозинкіназ, що залучені до пухлиногенезу, зокрема, до ангіоге-

незу та клітинної проліферації – сорафеніб (інгібітор VEGFR, PDGFR, BRAF) чи ленватиніб (інгібітор VEGFR, FGFR, PDGFR $\alpha$ , RET, KIT). На початку досліджень при вивченні їх впливу на радіоїод-рефрактерні карциноми ЩЗ у змішані групи включали також окремих пацієнтів із НДК. Пізніше спектр досліджень був розширений і отримані результати підтвердили ефективність цих основних мІТК у ліванні НДК. Для прикладу, медіана виживаності хворих при ліванні ленватинібом склала 12 місяців із частотою 57% через 18 місяців спостереження, що значно вище порівняно з відсутністю лікування [95]. В інших дослідженнях виживаність без прогресування хвороби була від 13,3 до 17,3 місяця для сорафенібу, від 10,0 до 35,3 місяця для ленватинібу [111, 112] і 30 місяців у разі, коли препарати застосовували разом [97, 113].

Вивчають можливість використання також неоад'ювантної терапії в пацієнтів із НДК [114, 115]. Доопераційний курс ленватинібом чи сорафенібом тривалістю 6 міс. призвів до зменшення діаметра первинної пухлини, а статус резекції R0/R1 був досягнутий у 60% пацієнтів [116]. Проте, попри позитивні результати, терапія мІТК не позбавлена проблем. Зважаючи на підвищений ризик коронарних синдромів, артеріальних тромбоемболічних подій, включаючи цереброваскулярні, транзиторні ішемічні атаки та інфаркт міокарда при ліванні мІТК, наголошують, що покращення виживаності без прогресування захворювання має бути ретельно збалансоване з кардіотоксичністю, яка пов'язана з таргетною терапією [117, 118]. Побічні ефекти мІТК залишаються основною проблемою в клінічній практиці, яка може поставити під загрозу комплаєнс, середні добові дози та ефективність лікування, але, назагал, препарати, як вважають, є досить ефективними в ліванні прогресивного рефрактерного до радіоїоду НДК [102]. Ризик побічних явищ, особливо пов'язаних із пригніченням шляху VEGF, вимагає ретельного відбору пацієнтів, а також продовження досліджень для вдосконалення цих підходів у складній групі пацієнтів із НДК [114, 116].

Стандартним препаратом другої лінії лікування радіоїод-рефрактерних карцином ЩЗ з ознаками прогресування при терапії мІТК першої лінії (ленватиніб чи сорафеніб) є кабозантиніб [119]. Препарат має широкий спектр протипухлинної дії з багатьма молекулярними

## Огляди

мішенями, включаючи VEGFR, AXL, MET, KIT, FLT3 і RET. У детальному дослідженні ефективності кабозантинібу в лікуванні хворих із НДК ЩЗ, які мали переважно 4 стадію хвороби, різний відсоток низькодиференційованого компонента в пухлині, мутації *TP53* і *TERT* (але не *BRAF*, *NTRK-3* чи *RET*), перенесли тиреоїдектомію, РІТ чи зовнішню променевою терапію і які мали позитивний ефект лікування сорафенібом чи ленватинібом (до прогресування захворювання або до непереносних побічних ефектів), було показано, що медіана виживання без прогресування хвороби становила 12,9 місяця, а медіана загальної виживаності – 14,2 місяця [120].

Обґрунтуванням розробки кіназоспецифічних ІТК (сІТК) стала необхідність підвищення ефективності та зменшення побічних ефектів лікування порівняно з такими при мІТК. Деякі з них показали також здатність до індукції редиференціації пухлин, посилюючи мембранну експресію натрій-йод симпортера та покращуючи авідність клітин до радіоїоду та відповідь на лікування. Зважаючи, що *BRAF* є найбільш часто мутованим геном у карциномах ЩЗ, його інгібітори опинилися під інтенсивною увагою в дослідженнях лікування *BRAF*-мутованого радіоїод-рефрактерного раку. Терапія інгібітором *BRAF* дабрафенібом у комбінації з інгібітором МЕК траметинібом у хворого зі змішаною *BRAF*-мутованою НДК (після лікування сорафенібом/ленватинібом, яке було припинено через непереносність препаратів), супроводжувалася значним зменшенням розміру пухлини упродовж 24 місяців [97]. Подібна комбінація дабрафенібу/траметинібу, як свідчить інформація з інших досліджень, показала гальмування розвитку механізмів резистентності до препаратів [22], призвела до ремісії захворювання [121] і, навіть, викликала в одного з пацієнтів із НДК значну повторну диференціацію пухлини [122]. Ці дані свідчать про потенційні переваги та кращий профіль переносності комбінації дабрафенібу/траметинібу у пацієнтів із НДК, що спонукає до подальших досліджень із вивчення інших потенційних сІТК. Так, дослідження іншого інгібітору *MEK* селуметинібу, як і іншого інгібітору *BRAF* вемурафенібу щодо можливості відновлювати здатність пухлинних клітин до поглинання радіоїоду показали багатонадійливі результати [123, 124].

Існують поодинокі випадки застосування інгібіторів *RET* у лікуванні НДК. Так, реєстрували стабільне зменшення маси пухлини середостіння, яку ідентифікували як НДК, при терапії упродовж понад 15 місяців селперкатинібом і пралсетинібом, попри кілька перерв у лікуванні, що було обумовлено виникненням побічних ускладнень [125].

При застосуванні у хворих із НДК ларотректинібу – інгібітору тропоміозин-рецепторної кінрази А (*NTRK*) – мінімальна і середня виживаність без прогресування захворювання становила 17,5 і 30,1 місяця. Препарат також продемонстрував потенціал щодо повторної диференціації пухлини [126]. З іншого боку, у деяких пацієнтів із НДК, які отримували лікування ларотректинібом, були виявлені мутації фронту розчинника, що викликало стійкість до препарату та прогресування захворювання [127].

Ентректиніб – інший інгібітор *NTRK* (а також кінрази анапластичної лімфоми *ALK*, протоонкогена *ROS1*, нерцепторної тирозинкінази *TNK2* і гена *JAK2*, що контролює кровотворення) [124]. Повідомляли, що один пацієнт із карциномою зі злиттям генів *NTRK-ATC* мав різучу відповідь на ентректиніб при застосуванні препарату при неoad'ювантній терапії [128]. Лікування пацієнта з НДК репотректинібом, інгібітором *NTRK1/2/3* нового покоління, було успішним у подоланні резистентності до інгібіторів *NTRK* попереднього покоління. Відповідь на препарат спостерігали щонайменше 9 місяців [34]. Проте це лише поодинокі дослідження, а результати рандомізованих клінічних випробувань досі недоступні, тому вважають, що інгібітори *NTRK* слід використовувати з обережністю у хворих із НДК [127].

Варто відзначити, що інгібітори *RET* і *NTRK* показали дуже низький рівень побічних ефектів, що підсилює переваги такої цільової терапії. Продовжують дослідження і розробку специфічних інгібіторів кіназ, спрямованих на інші молекулярні мішені, такі як *TERT* чи *ALK*. Також припускають, що комбінація інгібіторів різних шляхів (наприклад, інгібітор шліху MAPK у поєднанні з інгібітором шляху PI3K/AKT) може мати синергічний ефект і зменшити резистентність до лікування [124].

Окремо слід зупинитися на існуванні рідкісних, але дуже тяжких наслідків як поширення карциноми, так лікування її таргетними препа-

ратами – виникнення фістул між порожнистими органами. Механізм їх формування в стінках органів пов'язаний із низкою чинників, а саме: (1) інвазія пухлини в трахею, стравохід чи великі судини викликає ризик перфорацій; (2) при швидкому зменшенні пухлинної маси на фоні таргетної терапії в ослаблених тканинах, до яких прилягала пухлина, можуть відкриватися патологічні ходи; (3) швидкий некроз пухлини при дії ІТК чи інших таргетних препаратів призводить до руйнування стінки органу, в який спостерігали інвазію карциноми; (4) виникнення ушкоджень тканин під дією опромінення, яке їх послаблює і робить менш стійкими до ішемії; (5) інгібітори VEGF знижують ангіогенез, порушують загоєння тканин і мікросудинну регенерацію [129].

Найчастіше при карциномах ЩЗ, зокрема при НДК, через кілька тижнів чи місяців після початку лікування виникають трахео-езофагеальні фістули; вони найбільш небезпечні та супроводжуються аспірацією. Рідше діагностують трахео-кутанні, які виникають після руйнування передньої стінки трахеї. Ще рідше – езофаго-кутанні фістули. Ключові предиктори їх утворення при лікуванні ленватинібом – інфільтрація пухлиною трахеї/бронха/стравоходу/плеври та гістологія пухлини (ПК/НДК). Попереднє опромінення ший, стартова доза та тривалість лікування не були асоційовані з ризиком, але зовнішня променева терапія і дивертикульоз стінки товстої кишки додатково сприяли ускладненню [130]. Випадки трахео-кутанних чи езофаго-кутанних фістул були зафіксовані й при проведенні неoad'ювантної терапії дабрафенібом/траметинібом [131]. Виявлення пацієнтів із високим ризиком цих потенційно тяжких ускладнень та особлива увага при призначенні антиангіогенних препаратів, насамперед кабозантинібу, сунітинібу та ленватинібу, мають вирішальне значення для запобігання пов'язаної з цими захворюваннями летальності, яка у випадку розвитку фістул висока [132, 133].

Серед низки стратегій терапії радіоїод-рефрактних карцином ЩЗ, у т.ч. НДК, окремо виділяють імунотерапію, яка включає застосування інгібіторів імунних контрольних точок, імуномодуляторів та вакцин проти пухлин, терапію клітинами CAR-T (власні генетично модифіковані Т-лімфоцити пацієнта), хоча такі проблеми, як стійкість до лікування, побічні ефекти,

а також недостатня кількість досліджень через рідкісність патології залишаються актуальними [134].

Надмірна експресія PD-L1 у клітинах НДК спонукала до проведення досліджень щодо вивчення інгібіторів декількох білків у каскаді контрольних точок, особливо в синергічній комбінації з ІТК у лікуванні пухлин ЩЗ [135, 136]. Як вказано вище, взаємодія PD-1 зі своїми лігандами (PD-L1/PD-L2), експресія яких відбувається на пухлинних клітинах, пригнічує Т-клітини, дозволяючи пухлині уникати імунного знищення. Інгібітори контрольних точок блокують таку взаємодію, відновлюють активність Т-клітин та їх протипухлинну атаку. Серед таких молекул пембролізумаб, моноклональне антитіло проти PD-1, в поєднанні з ленватинібом продемонстрував позитивні результати щодо лікування декількох пацієнтів із НДК. Комбінація мІТК і класичної імунотерапії дозволила досягти у двох пацієнтів із НДК медіани виживання в 17,7 місяця [28]. Слід зазначити також інші перспективні препарати (ніволумаб, спарталізумаб, цеміплімаб, іпілілумаб), вивчення яких вже показало позитивні результати в пацієнтів з АК [124, 137]. Так, повідомляли про ефективність темсіролімусу (інгібітор mTOR) в поєднанні з подвійною імунотерапією ніволумабом/іпілілумабом для лікування пацієнта з НДК ЩЗ із мутацією *PTEN* [138].

Водночас терапія інгібіторами імунних контрольних точок через її імуномодулювальну дію пов'язана з імуноорієнтованими побічними ефектами з боку ендокринної системи, включаючи дисфункцію ЩЗ. Більшість пацієнтів мають ризик розвитку гіпотиреозу (переважно), гіпертиреозу чи транзиторного тиреоїдиту. Реакція ЩЗ на інгібітори імунних контрольних точок може бути причиною пошкодження серцевої діяльності, що вимагає особливої уваги, особливо у випадках гіпотиреозу. Зважаючи на це, наголошують на необхідності постійного контролю як гормонального фону, так і рівня маркерів серцево-судинної системи (насамперед тропоніну) [139].

Пошуки нових препаратів для системної терапії НДК не припиняються. Так, з'ясовано, що селенометіонін (SeMet) пригнічує проліферацію, міграцію та інвазію, а також сприяє активації апоптозу пухлинних клітин. Ці висновки зроблені за результатами зменшення під впливом SeMet експресії Ki-67, білка-маркера

## Огляди

проліферації PCNA, активності матриксних металопротеїназ 2-го і 9-го типу та антиапоптозного білка BCL2, а також підвищення експресії проапоптозного білка BAX та каспази 3 [140]. Своєю дією SeMet проявляє через регуляцію lncRNA NONMMUT014201, яка є компонентом критично важливого сигнального шляху в контролі агресивності НДК – lncRNA/miR-6963-5p/Srprb. Зв'язування lncRNA з міРНК регулює рівень експресії таргетного білка Srprb, рівень якого пов'язаний чи з проліферацією, чи з апоптозом. Вважають, що SeMet може бути потенційним препаратом для лікування НДК ЩЗ [140].

Серед новітнього напрямку в біомедичних дослідженнях, зокрема у сфері доставляння ліків, візуалізації клітин і терапії нових перспективних препаратів та методів лікування НДК слід зазначити застосування в низьких дозах наногібридів – вуглецевих наноточок (частинки вуглецю, розміром менше ніж 10 нм, які мають унікальні оптичні, електронні, біохімічні та люмінесцентні властивості) та кавової кислоти: у досліджах *in vitro* показано їх значний інгібіторний ефект (79%) на пухлинні клітини. Протипухлинний механізм вуглецевих наноточок кавової кислоти обумовлений одночасним зниженням експресії чотирьох ключових білків класичного сигнального шляху MAPK – KRAS, BRAF, MEK1 і ERK1/2. Експерименти *in vivo* додатково підтвердили, що вуглецеві наноточки кавової кислоти можуть значно пригнічувати пухлинногенність ксенотрансплантатів НДК [141].

**Прогноз.** Недостатня інформація щодо встановлення значущості різних потенційних прогностичних чинників та неоднакові результати аналізу щодо них обмежені через рідкість НДК і різноманітність її гістологічної будови, відсутності упродовж ранніх років вивчення хвороби єдиних класифікаційних рекомендацій щодо діагностики (критерії 3-го, 4-го та 5-го перегляду класифікації ВООЗ), а також різними підходами до лікування [142]. Діагноз НДК сам по собі є негативним предиктором гіршої виживаності хворих порівняно з диференційованими карциномами ЩЗ [61]. Попри свою рідкість, НДК є причиною великої кількості смертельних випадків від не-анапластичних фолікулярних пухлин ЩЗ, утримуючи проміжне положення між диференційованими карциномами і АК [1].

Дані щодо виживаності хворих із НДК ЩЗ дуже різняться. Так, 5-тирічна виживаність ко-

ливалась від 18% до 85% (виживаність без прогресування хвороби близько 50%), а відсоток хворих, які через 10 років залишаються живими, від 5 до 68; через 15 років таких вже не реєстрували [143, 144]. Слід зазначити, що часто в групах досліджень хворі з НДК були об'єднані з іншими, наприклад із хворими з агресивними запущеними диференційованими пухлинами, що, поряд із нечисленністю когорт, може бути однією з причин таких різноманітних висновків [20].

Такі ж розбіжності існують і щодо терміну життя після операції: середній час, який пройшов від операції до смерті пацієнтів із НДК, становить 33 міс. (від 1 до 170 міс.), а середній час життя без рецидиву – 14 міс. (від 1 до 90 міс.) [1]. Дані щодо летальності, яка пов'язана із захворюванням, різняться удвічі – від 38,0% до 76,5% [82, 145].

Спроби визначити прогностичні чинники для НДК ЩЗ засвідчили їх різноманітність часто без чіткої кореляції з клінічними результатами, молекулярними змінами та гістологічними особливостями карцином. Так, (коротко) за різними даними чинниками, що корелюють із гіршою виживаністю хворих із НДК, є: (1) обсяг низькодиференційованого компонента: прогноз для хворих суттєво погіршується, якщо він становить понад 60% пухлини [7]; (2) гістологічний підтип НДК: навіть вогнищеві онкоцитарні ознаки асоціюються зі зниженням рівня виживаності та підвищенням резистентності пухлин до радіоїоду [12, 61]; (3) гістологічні особливості карцином: пацієнти в разі НДК із підвищеним рівнем мітозів, некрозу, ядерного поліморфізму та високим рівнем експресії Ki-67 мають гірший прогноз, ніж той, що визначений на основі структури пухлини [7, 146]; (4) фібро-склеротичні зміни вважають одними з найсильніших значущих чинників, що впливають на прогноз у моделях як загальної виживаності, так і виживаності, пов'язаної із захворюванням [61]; (5) розмір пухлин понад 4 см [2, 147]; (6) наявність капсули карциноми: найкраща 5-річна виживаність без захворювання показана для хворих з інкапсульованими пухлинами чи за наявності фокальної інвазії до капсули пухлини (100%) та дуже погана (17%) для пацієнтів із карциномами, що мають ознаки інтенсивної інвазії до капсули пухлини. Відсутність капсули збільшує ризик смерті [91, 146]; (7) судинна інвазія: 5-річна виживаність становила 100% за наявності окремої

фокальної васкулярної інвазії, 73% за пухлин із васкулярною інвазією та 11% за широко інвазійних пухлин [92]; (8) екстратиреоїдна інвазія – один з основних негативних прогностичних чинників для загальної виживаності, тривалості життя хворих без ознак захворювання, ризику виникнення рецидивів і смерті [91, 142]; (9) регіонарні та віддалені метастази [145, 146]; (10) вища стадія хвороби [8]; (11) характер лікування. Хірургічне втручання є центральним елементом для досягнення кращого результату, а от роль післяопераційного зовнішнього опромінення та хіміотерапії в лікуванні НДК залишається суперечливою [26, 79]; (12) похилий вік хворих на момент постановки діагнозу – таким є вік понад 45 чи 55 років [1, 7]. Значення геномного ландшафту піддається сумніву, бо дослідження ролі молекулярних змін у НДК у прогнозі захворювання дуже обмежені, а результати таких досліджень – суперечливі [20, 142].

Отже, наведені в огляді дані свідчать, що НДК ЩЗ залишається суттєвою проблемою для клініцистів через труднощі, які пов'язані з діагностичним процесом, гострою потребою подекуди складної тиреоїдектомії, високою частотою рецидивів, вузьким арсеналом поопераційних лікувальних стратегій, проблем із таргетною терапією і значною летальністю від не-анаплактичного раку ЩЗ.

### Список використаної літератури

- Ibrahimspasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects. *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):311-21. doi: 10.1089/thy.2018.0509.
- Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, Khimraj A, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022 Jan; 80(2):322-37. doi: 10.1111/his.14550.
- Schipor S, Publik MA, Manda D, Ceausu M. Aggressive thyroid carcinomas clinical and molecular features: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 10;26(12):5535. doi: 10.3390/ijms26125535.
- World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board (ed.). *WHO Classification of Tumours, 5<sup>th</sup> edition – WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours*, volume 10. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025. Available from: <https://publications.iarc.who.int/645>.
- Wan Z, Wang B, Yao J, Li Q, Miao X, Jian Y, et al. Predictive factors and clinicopathological characteristics of outcome in poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study. *Front Oncol*. 2023 Jul 7;13:1102936. doi: 10.3389/fonc.2023.1102936.
- Alwelaie Y, Howaidi A, Tashkandi M, Almotairi A, Saied H, Muzaffar M, Alghamdi D. Revisiting the cytomorphological features of poorly differentiated thyroid carcinoma: a comparative analysis with indeterminate thyroid fine-needle aspiration samples. *J Am Soc Cytopathol*. 2023 Sep-Oct;12(5):331-40. doi: 10.1016/j.jasc.2023.05.002.
- Huang J, Sun W, Zhang Q, Wang Z, Dong W, Zhang D, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma diagnosed according to the Turin criteria. *Endocr Pract*. 2021 May;27(5):401-7. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.008.
- Kunte S, Sharet J, Wei W, Nasr C, Prendes B, Lamarre E, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: single institution series of outcomes. *Anticancer Res*. 2022 May;42(5):2531-9. doi: 10.21873/anticancer.15731.
- Nikiforov YE. Poorly differentiated carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD (eds.). *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 247-62.
- Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Feb;20(2):93-110. doi: 10.1038/s41574-023-00920-6.
- Gu H, Wang J, Ran W, Li G, Hu S, Zhao H, et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinomas: genetic evidence of high-grade transformation from differentiated thyroid carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2024 Mar;10(2):e356. doi: 10.1002/cjp.2.356.
- Xu B, Lubin DJ, Dogan S, Ghossein RA, Viswanathan K. Significance of oncocytic features in poorly differentiated thyroid carcinoma – a bi-institutional experience. *Virchows Arch*. 2023 Mar;482(3):479-91. doi: 10.1007/s00428-022-03422-4.
- Win TT, Othman NH, Mohamad I. Poorly differentiated thyroid carcinoma: A hospital-based clinicopathological study and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017 Apr-Jun;60(2):167-71. doi: 10.4103/IJPM.IJPM\_457\_16.
- Apelian S, Ismail S, Roumieh D, Saad B, Alshehbi Z. Poorly differentiated thyroid carcinoma arising from substernal goiter: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Mar 18;86(5):3020-4. doi: 10.1097/MS9.0000000000001868.
- Yuang K, Al-Bahadili H, Chang A. An unexpected finding of poorly differentiated thyroid carcinoma in a toxic thyroid nodule. *JCEM Case Rep*. 2023 May 23;1(3):luad052. doi: 10.1210/jcemcr/luad052.
- Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? *Endocr Pathol*. 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
- Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
- Lee Y, Moon S, Seok JY, Lee JH, Nam S, Chung YS. Characterization of the genomic alterations in poorly differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2023 Nov 6;13(1):19154. doi: 10.1038/s41598-023-46466-5.
- Toda S, Hiroshima Y, Iwasaki H, Masudo K. Genomic landscape and clinical features of advanced thyroid carcinoma: a national database study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Oct 15;109(11):2784-92. doi: 10.1210/clinem/dgae271.
- Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 1;24(13):3059-68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):337-86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid*. 2021 Oct;31(10):1606-7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
- Cleere EF, Prunty S, O'Neill JP. Anaplastic thyroid cancer: Improved understanding of what remains a deadly disease. *Surgeon*. 2024 Feb;22(1):e48-e53. doi: 10.1016/j.surge.2023.10.002.
- Ragazzi M, Torricelli F, Donati B, Ciarrocchi A, de Biase D, Tallini G, et al. Coexisting well-differentiated and anaplastic thyroid carcinoma in the same primary resection specimen: immunophe-

## Огляди

- notypic and genetic comparison of the two components in a consecutive series of 13 cases and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2021 Feb;478(2):265-81. doi: 10.1007/s00428-020-02891-9.
25. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1054-67. doi: 10.1056/NEJMra1501993.
  26. Agarwal S, Jung CK, Gaddam P, Hirokawa M, Higashiyama T, Hang JF, et al. PD-L1 Expression and its modulating factors in anaplastic thyroid carcinoma: a multi-institutional study. *Am J Surg Pathol.* 2024 Oct 1;48(10):1233-44. doi: 10.1097/PAS.0000000000002284.
  27. Du Y, Zhang S, Zhang G, Hu J, Zhao L, Xiong Y, et al. Mutational profiling of Chinese patients with thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 3;14:1156999. doi: 10.3389/fendo.2023.1156999.
  28. Dierks C, Seufert J, Aumann K, Ruf J, Klein C, Kiefer S, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2021 Jul;31(7):1076-85. doi: 10.1089/thy.2020.0322.
  29. Máximo V, Melo M, Sobrinho-Simões M, Soares P, Da Cruz Paula A. Genomic profiling of lymph node and distant metastases from papillary and poorly differentiated thyroid carcinomas. *Endocrine.* 2024 Nov;86(2):505-9. doi: 10.1007/s12020-024-03968-0.
  30. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr;22(2):121-6. doi: 10.1097/MOO.0000000000000037.
  31. Limberg J, Egan CE, Gray KD, Singh M, Loewenstein Z, Yang Y, et al. Activation of the JAK/STAT pathway leads to BRAF inhibitor resistance in BRAFV600E positive thyroid carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2023 May 1;21(5):397-410. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0832.
  32. Xu B, Ghossein R. Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2016 Sep;27(3):205-12. doi: 10.1007/s12022-016-9445-4.
  33. Ramírez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene.* 2018 Jun;37(25):3369-83. doi: 10.1038/s41388-017-0088-9.
  34. Gerber TS, Schada A, Hartmann N, Springer E, Zechner U, Musholt TJ. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2018 Jan;7(1):47-55. doi: 10.1530/EC-17-0290.
  35. Duan H, Li Y, Hu P, Gao J, Ying J, Xu W, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. *Histopathology.* 2019 Dec;75(6):890-9. doi: 10.1111/his.13942.
  36. Yoo SK, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nat Commun.* 2019 Jun 24;10(1):2764. doi: 10.1038/s41467-019-10680-5.
  37. Pita JM, Raspé E, Coulouval K, Decaussin-Petrucci M, Tarabichi M, Dom G, et al. CDK4 phosphorylation status and rational use for combining CDK4/6 and BRAF/MEK inhibition in advanced thyroid carcinomas. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 26;14:1247542. doi: 10.3389/fendo.2023.1247542.
  38. Bandargal S, Rajab M, Forest VI, Pusztaszeri MP, Hier MP, da Silva SD, Payne RJ. Characteristics of PTEN Mutation in Thyroid Tumours: A Retrospective Chart Review. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 3;15(5):1575. doi: 10.3390/cancers15051575.
  39. Leandro-García LJ, Landa I. Mechanistic Insights of Thyroid Cancer Progression. *Endocrinology.* 2023 Aug 1;164(9):bqad118. doi: 10.1210/endoer/bqad118.
  40. Song YS, Yoo SK, Kim HH, Jung G, Oh AR, Cha JY, et al. Interaction of BRAF-induced ETS factors with mutant TERT promoter in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Jun;26(6):629-41. doi: 10.1530/ERC-17-0562.
  41. Thornton CEM, Hao J, Tamarapu PP, Landa I. Multiple ETS factors participate in the transcriptional control of TERT mutant promoter in thyroid cancers. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 12;14(2):357. doi: 10.3390/cancers14020357.
  42. Yang J, Gong Y, Yan S, Chen H, Qin S, Gong R. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2020 Jan;67(1):44-57. doi: 10.1007/s12020-019-02117-2.
  43. Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018 May;18(5):309-24. doi: 10.1038/nri.2017.142.
  44. Pan Z, Chen J, Xu T, Cai A, Han B, Li Y, et al. VSIG4+ tumor-associated macrophages mediate neutrophil infiltration and impair antigen-specific immunity in aggressive cancers through epigenetic regulation of SPP1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025 Feb 7;44(1):45. doi: 10.1186/s13046-025-03303-z.
  45. Liu R, Bishop J, Zhu G, Zhang T, Ladenson PW, Xing M. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):202-08. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3288.
  46. Condello V, Juhlin CC. MicroRNA regulator gene mutations in thyroid follicular nodular disease and thyroid cancer: does it all come down to timing? *Eur Thyroid J.* 2024 Dec 19;13(6):e240298. doi: 10.1530/ETJ-24-0298.
  47. Abdulghani J, Gokare P, Gallant JN, Dicker D, Whitcomb T, Cooper T, et al. Sorafenib and Quinacrine Target Anti-Apoptotic Protein MCL1: A Poor Prognostic Marker in Anaplastic Thyroid Cancer (ATC). *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 15;22(24):6192-203. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2792.
  48. Yoo SK, Song YS, Park YJ, Seo JS. Recent improvements in genomic and transcriptomic understanding of anaplastic and poorly differentiated thyroid cancers. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Mar;35(1):44-54. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.44.
  49. Nikitski AV, Rominski SL, Condello V, Kaya C, Wankhede M, Panebianco F, et al. Mouse model of thyroid cancer progression and dedifferentiation driven by STRN-ALK expression and loss of p53: evidence for the existence of two types of poorly differentiated carcinoma. *Thyroid.* 2019 Oct;29(10):1425-37. doi: 10.1089/thy.2019.0284.
  50. Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, Condello V, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer.* 2019 Nov;26(11):803-14. doi: 10.1530/ERC-19-0325.
  51. Ogasawara S, Maesawa C, Yamamoto M, Akiyama Y, Wada K, Fujisawa K, et al. Disruption of cell-type-specific methylation at the Masp1 gene promoter is frequently involved in undifferentiated thyroid cancers. *Oncogene.* 2004 Feb 5;23(5):1117-24. doi: 10.1038/sj.onc.1207211.
  52. Boufraqueh M, Klubo-Gwiezdzinska J, Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;30(5):603-19. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001.
  53. Zhang R, Hardin H, Huang W, Chen J, Asioli S, Righi A, et al. MALAT1 long non-coding rna expression in thyroid tissues: analysis by *in situ* hybridization and real-time PCR. *Endocr Pathol.* 2017 Mar;28(1):7-12. doi: 10.1007/s12022-016-9453-4.
  54. Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Taheri M. The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. *Noncoding RNA Res.* 2020 Jun 20;5(3):88-98. doi: 10.1016/j.ncrna.2020.06.001.
  55. Dettmer MS, Perren A, Moch H, Komminoth P, Nikiforov YE, Nikiforova MN. MicroRNA profile of poorly differentiated thyroid carcinomas: new diagnostic and prognostic insights. *J Mol Endocrinol.* 2014 Mar 6;52(2):181-9. doi: 10.1530/JME-13-0266.
  56. Tang Y, Meng X, Yu X, Shang H, Chen S, Liao L, Dong J. Inhibition of microRNA-875-5p promotes radioiodine uptake in poorly differentiated thyroid carcinoma cells by upregulating sodium-iodide symporter. *J Endocrinol Invest.* 2020 Apr;43(4):439-50. doi: 10.1007/s40618-019-01125-3.
  57. Klempner SJ, Fabrizio D, Bane S, Reinhart M, Peoples T, Ali SM, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors: a review of current evidence. *Oncologist.* 2020 Jan;25(1):e147-59. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0244.
  58. Jiang P, Gu S, Pan D, Fu J, Sahu A, Hu X, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1550-8. doi: 10.1038/s41591-018-0136-1.

59. Shin E, Koo JS. Cell Component and function of tumor microenvironment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 20;23(20):12578. doi: 10.3390/ijms232012578.
60. Minna E, Brich S, Todoerti K, Pilotti S, Collini P, Bonaldi E, et al. Cancer associated fibroblasts and senescent thyroid cells in the invasive front of thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 1;12(1):112. doi: 10.3390/cancers12010112.
61. Orlando G, Capella G, Vocino Trucco G, Vissio E, Metovic J, Maletta F, et al. Prognostic impact of fibrosclerotic changes in non-papillary, non-anaplastic, follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Virchows Arch.* 2025 Jan 23. doi: 10.1007/s00428-025-04028-2.
62. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Mar;18(3):197-218. doi: 10.1038/s41573-018-0007-y.
63. Benson P, Abdel-Rahman O. Exploring the role of immunotherapy in the management of follicular cell-derived thyroid cancer. *Immunotherapy.* 2025 Jan;17(1):47-55. doi: 10.1080/1750743X.2025.2455922.
64. Giannini R, Moretti S, Ugolini C, Macerola E, Menicali E, Nucci N, et al. Immune profiling of thyroid carcinomas suggests the existence of two major phenotypes: an ATC-like and a PDC-like. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8):3557-75. doi: 10.1210/clinem.2018-01167.
65. Huang Y, Ling J, Chang A, Ye H, Zhao H, Zhuo X. Identification of an immune-related key gene, PPARGC1A, in the development of anaplastic thyroid carcinoma: in-silico study and in-vitro evaluation. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022 Jun;47(2):150-9. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03182-X.
66. Dong X, Yang Y, Hou J, Chen W, Yuan Q, Xu G, et al. Weighted gene co-expression network reveals driver genes contributing to phenotypes of anaplastic thyroid carcinoma and immune checkpoint identification for therapeutic targets. *Front Oncol.* 2022 Dec 1;12:1018479. doi: 10.3389/fonc.2022.1018479.
67. Metovic J, Vignale C, Annaratone L, Osella-Abate S, Maletta F, Rapa I, et al. The oncogenic variant of poorly differentiated thyroid carcinoma shows a specific immune-related gene expression profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):dgaa655. doi: 10.1210/clinem/dgaa655.
68. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, Sahebkar A. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019 Aug;234(10):16824-37. doi: 10.1002/jcp.28358.
69. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020 Mar 1;10(3):727-42. PMID: 32266087.
70. Luo Y, Yang YC, Shen CK, Ma B, Xu WB, Wang QF, et al. Immune checkpoint protein expression defines the prognosis of advanced thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 27;13:859013. doi: 10.3389/fendo.2022.859013.
71. Cameselle-García S, Abdulkader-Sande S, Sánchez-Ares M, Rodríguez-Carnero G, García-Gómez J, Gude-Sampedro F, et al. PD-L1 expression and immune cells in anaplastic carcinoma and poorly differentiated carcinoma of the human thyroid gland: A retrospective study. *Oncol Lett.* 2021 Jul;22(1):553. doi: 10.3892/ol.2021.12814.
72. Boruah M, Gaddam P, Agarwal S, Mir RA, Gupta R, Sharma MC, et al. PD-L1 expression in rare and aggressive thyroid cancers: A preliminary investigation for a role of immunotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2023 Jan-Mar;19(2):312-20. doi: 10.4103/jcrt.jcrt\_1471\_22.
73. Cracolici V. No Longer Well-Differentiated: Diagnostic criteria and clinical importance of poorly differentiated/high-grade thyroid carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2023 Mar;16(1):45-56. doi: 10.1016/j.path.2022.09.006.
74. Beute JE, Silberzweig AM, Gold BS, Shaari AL, Kapustin DA, Matloob A, et al. Thyroid cancer necrosis not evident on imaging: A cautionary case series on poorly differentiated thyroid carcinoma diagnosed only on final pathology. *Am J Otolaryngol.* 2024 Jan-Feb;45(1):104054. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104054.
75. Moon J, Lee JH, Roh J, Lee DH, Ha EJ. Contrast-enhanced CT-based radiomics for the differentiation of anaplastic or poorly differentiated thyroid carcinoma from differentiated thyroid carcinoma: a pilot study. *Sci Rep.* 2023 Mar 20;13(1):4562. doi: 10.1038/s41598-023-31212-8.
76. Maeda T, Kato H, Ando T, Kawaguchi M, Shibata H, Ogawa T, et al. MRI features of histological subtypes of thyroid cancer in comparison with CT findings: differentiation between anaplastic, poorly differentiated, and papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Radiol.* 2025 Feb;43(2):210-18. doi: 10.1007/s11604-024-01660-x.
77. Kim NR, Seok JY, Chung YS, Lee JH, Chung DH. Contribution of cytologic examination to diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2020 Mar;54(2):171-8. doi: 10.4132/jptm.2019.12.03.
78. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in thyroid cytopathology. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):865-81. doi: 10.1016/j.path.2019.08.001.
79. Bellini MI, Biffoni M, Patrone R, Borcea MC, Costanzo ML, Garritano T, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: single centre experience and review of the literature. *J Clin Med.* 2021 Nov 12;10(22):5258. doi: 10.3390/jcm10225258.
80. Mohsen M, Hamdy O, Ramadan A, Awny S, Zalata K, Ezat M. Poorly differentiated papillary thyroid carcinoma in a 5-year-old girl: a case report. *Egypt Pediatric Association Gaz.* 2024;72:10. doi: 10.1186/s43054-024-00251-9.
81. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Aug;20(8):925-51. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
82. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J.* 2022 Mar 24;11(2):e220021. doi: 10.1530/ETJ-22-0021.
83. Thompson LDR. High grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr Pathol.* 2023 Jun;34(2):234-46. doi: 10.1007/s12022-023-09770-4.
84. Xu B, Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Sep;37(5):243-7. doi: 10.1053/j.semdp.2020.03.003.
85. Wong KS, Barletta JA. Thyroid tumors you don't want to miss. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):901-19. doi: 10.1016/j.path.2019.08.008.
86. Cirello V, Gambale C, Nikitski AV, Masaki C, Roque J, Colombo C. Poorly differentiated thyroid carcinoma: molecular, clinico-pathological hallmarks and therapeutic perspectives. *Panminerva Med.* 2024 Jun;66(2):155-73. doi: 10.23736/S0031-0808.23.05040-1.
87. Oba T, Maeno K, Kiyosawa N, Morikawa H, Amitani M, Chino T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with the proportion of poorly differentiated components in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Res.* 2023 Jul;287:47-54. doi: 10.1016/j.jss.2023.01.010.
88. Chen T, Gilfix BM, Rivera J, Sadeghi N, Richardson K, Hier MP, et al. The role of the thyroseq v3 molecular test in the surgical management of thyroid nodules in the Canadian public health care setting. *Thyroid.* 2020 Sep;30(9):1280-7. doi: 10.1089/thy.2019.0539.
89. Ambre S, Sultania M, Biswal S, Mitra S, Sahoo B, Muduly DK, Kar M. Poorly differentiated «insular» thyroid carcinoma with solitary vascular mandibular metastasis – a rare histology and management. *Oral Oncol.* 2022 Jan;124:105416. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105416.
90. Chavhan A, Vagga AA, Gedekar P, Bhoyar A, Agarwal GS. Poorly differentiated thyroid carcinoma in a 19-year-old young female patient: a case report. *Cureus.* 2024 Jul 22;16(7):e65149. doi: 10.7759/cureus.65149.
91. Gubbiotti MA, Andrianus S, Sakhi R, Zhang, Montone K, Jalaly JB, Baloch Z. Does the presence of capsule influence prognosis in poorly differentiated thyroid carcinoma? *Hum Pathol.* 2023 Jun;136:96-104. doi: 10.1016/j.humpath.2023.04.005.
92. Wong KS, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, Cho NL, Nehs MA, et al. Prognostic significance of extent of invasion in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2019 Sep;29(9):1255-61. doi: 10.1089/thy.2019.0263.
93. dela Fouchardière C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, Descotes F, Lopez J, Lifante JC, et al. Predictive factors of outcome in poorly

## Огляди

- differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer*. 2018 Mar;92:40-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.027.
94. Kersting D, Seifert R, Kessler L, Herrmann K, Theurer S, Brandenburg T, et al. Predictive factors for RAI-refractory disease and short overall survival in PDTC. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6;13(7):1728. doi: 10.3390/cancers13071728.
  95. Roque J, Nunes Silva T, Regala C, Rodrigues R, Leite V. Outcomes of lenvatinib therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2023 Mar 28;12(2):e230003. doi: 10.1530/ETJ-23-0003.
  96. Thiagarajan S, Yousuf A, Shetty R, Dhar H, Mathur Y, Nair D, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) characteristics and the efficacy of radioactive iodine (RAI) therapy as an adjuvant treatment in a tertiary cancer care center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1807-14. doi: 10.1007/s00405-020-05898-9.
  97. Violetis O, Konstantakou P, Spyroglou A, Xydakis A, Kekis PB, Tseleni S, et al. The long journey towards personalized targeted therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC): A Case Report and Systematic Review. *J Pers Med*. 2024 Jun 18;14(6):654. doi: 10.3390/jpm14060654.
  98. Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, et al. Course of disease and clinical management of patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 22;13(21):5309. doi: 10.3390/cancers13215309.
  99. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):27-63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3.
  100. Aljohani AO, Merdad RH, Alserif AI, Alhemayed LS, Farsi NZ, Alsufyani TA, et al. The impact of thyroid tumor features on lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma patients in head and neck department at KAMC: A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Mar 22;64:102217. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102217.
  101. Selvaraj K, Shankar A, Johnson T, M P. An unusual mixed thyroid carcinoma: a surgical and pathological rarity. *Cureus*. 2024 Apr 15;16(4):e58291. doi: 10.7759/cureus.58291.
  102. Vitale G, Pellegrino G, Desiderio E, Barrea L. Radioiodine-refractory thyroid cancer: a complex challenge. *Minerva Med*. 2021 Dec;112(6):686-8. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07845-9.
  103. Sohrabi C, Mathew G, Maria N, Kerwan A, Franchi T, Agha RA. The SCARE 2023 guideline: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int J Surg*. 2023 May 1;109(5):1136-40. doi: 10.1097/JS9.0000000000000373.
  104. Goodsell K, Ermer J, Amjad W, Swisher-McClure S, Wachtel H. External beam radiotherapy for thyroid cancer: Patients, complications, and survival. *Am J Surg*. 2023 Jun;225(6):994-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.01.009.
  105. Esmati E, Aleyasin A, Ghalehtaki R, Jafari F, Farhan F, Aghili M, et al. The role of external beam radiation therapy in the management of thyroid carcinomas: A retrospective study in Iran Cancer Institute. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023 Jan;6(1):e1652. doi: 10.1002/enr2.1652.
  106. Dudzinski SO, Cabanillas ME, Hamidi S, Marczyk VR, Busaidy NL, Dadu R, et al. Definitive radiotherapy for oligometastatic and oligoproggressive thyroid cancer: a potential strategy for systemic therapy deferral. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Dec 11;23(1):e247072. doi: 10.6004/jnccn.2024.7072.
  107. Lee KK, Morris JC 3rd, Kumar A, Chintakuntlawar AV, Peskey C, Hilger CR, et al. Pemetrexed-carboplatin salvage therapy in advanced thyroid cancers. *Head Neck*. 2025 Mar;47(3):813-21. doi: 10.1002/hed.27940.
  108. Colombo C, Giancola N, Fugazzola L. Personalized treatment for differentiated thyroid cancer: current data and new perspectives. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021 Mar;46(1):62-89. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03342-8.
  109. Buffet C, Wassermann J, Hecht F, Leenhardt L, Dupuy C, Groussin L, Lussey-Lepoutre C. Redifferentiation of radioiodine-refractory thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2020 May;27(5):R113-32. doi: 10.1530/ERC-19-0491.
  110. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:213-21. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.013.
  111. Hamidi S, Boucher A, Lemieux B, Rondeau G, Lebœuf R, Ste-Marie LG, et al. Lenvatinib therapy for advanced thyroid cancer: real-life data on safety, efficacy, and some rare side effects. *J Endocr Soc*. 2022 Mar 23;6(6):bvac048. doi: 10.1210/endo/bvac048.
  112. Lin CY, Chang JS, Huang SM, Hung CJ, Hung CL, Chang CT, et al. Experience of sorafenib treatment in differentiated thyroid cancer from Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jan;120(1 Pt 1):189-95. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.021.
  113. Kim M, Jin M, Jeon MJ, Kim EY, Shin DY, Lim DJ, et al. Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid*. 2023 Jan;33(1):91-9. doi: 10.1089/thy.2022.0054.
  114. Califano I, Randolph G, Pitoia F. Transforming thyroid cancer management: the impact of neoadjuvant therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2025 Mar 8;32(4):e240185. doi: 10.1530/ERC-24-0185.
  115. Zund S, Califano I, Carrizo F, Quilidrian S. Neoadjuvant lenvatinib in a patient with invasive poorly differentiated thyroid cancer. *Ecancermedicalscience*. 2025 Apr 25;19:1902. doi: 10.3332/ecancer.2025.1902.
  116. Pitoia F, Abelleira E, Román-González A, Danilovic DLS, Schefel RS, Maia AL, et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced thyroid cancer: a preliminary Latin American experience. *Thyroid*. 2024 Jul;34(7):949-52. doi: 10.1089/thy.2024.0090.
  117. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. *Endocr Rev*. 2019 Dec 1;40(6):1573-604. doi: 10.1210/er.2019-00007.
  118. Sukrithan V, Kim L, Sapos JA, Goyal A, Zhou Y, Addison D, et al. Coronary artery and peripheral vascular disease in a patient with poorly differentiated thyroid cancer treated with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. *Case Rep Endocrinol*. 2023 Oct 31;2023:8841696. doi: 10.1155/2023/8841696.
  119. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1126-38. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6.
  120. Elghawry O, Barsouk A, Xu J, Chen S, Cohen RB, Sun L. Real world outcomes of cabozantinib therapy in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2024 Nov 20;13(6):e240225. doi: 10.1530/ETJ-24-0225.
  121. Peng X, Lei J, Li Z, Zhang K. Case report: Visibly curative effect of dabrafenib and trametinib on advanced thyroid carcinoma in 2 patients. *Front Oncol*. 2023 Jan 5;12:1099268. doi: 10.3389/fonc.2022.1099268.
  122. Leboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, Attard M, Grimaldi S, Corre R, et al. Redifferentiation of a BRAFV600E-mutated poorly differentiated thyroid cancer patient with dabrafenib and trametinib treatment. *Thyroid*. 2019 May;29(5):735-42. doi: 10.1089/thy.2018.0457.
  123. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyan V, Grewal RK, Larson SM, et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1417-28. doi: 10.1210/je.2018-01478.
  124. Capdevila J, Awada A, Führer-Sakel D, Leboulleux S, Pauwels P. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treat Rev*. 2022 May;106:102380. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102380.
  125. Barsouk A, Elghawry O, Stone S, Singh A. Patient with mediastinal carcinoma of unknown primary with RET fusion achieves durable response with RET inhibition. *Anticancer Drugs*. 2024 Aug 1;35(7):653-657. doi: 10.1097/CAD.0000000000001618.
  126. Groussin L, Theodon H, Bessièrè L, Bricaire L, Bonnet-Serrano F, Cochand-Priollet B, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer. *Thyroid*. 2022 May;32(5):594-8. doi: 10.1089/thy.2021.0524.
  127. Marczyk VR, Fazeli S, Dadu R, Busaidy NL, Iyer P, Hu MI, et al. NTRK fusion-positive thyroid carcinoma: from diagnosis to

- targeted therapy. *JCO Precis Oncol.* 2025 Jan;9:e2400321. doi: 10.1200/PO.24.00321.
128. Damásio I, Simões-Pereira J, Donato S, Horta M, Cavaco BM, Rito M, et al. Entrectinib in the neoadjuvant setting of anaplastic thyroid cancer: a case report. *Eur Thyroid J.* 2022 Dec 22;12(1):e220179. doi: 10.1530/ETJ-22-0179.
  129. Song E, Song KM, Kim WG, Choi CM. Development of tracheo-esophageal fistula after the use of sorafenib in locally advanced papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Thyroidol* 2016 Nov; 9(2):210-4 <https://doi.org/10.11106/ijt.2016.9.2.210>.
  130. Valerio L, Giani C, Agate L, Molinaro E, Viola D, Bottici V, et al. Prevalence and risk factors of developing fistula or organ perforation in patients treated with lenvatinib for radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2021 Jul;10(5):399-407. doi: 10.1159/000514182.
  131. Wächter S, Bartsch DK, Knorrenschild JR, Pehl A, Eilsberger F, Pfestroff A, et al. Mutation-based, neoadjuvant treatment for advanced anaplastic thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Aug 25;16:1619875. doi: 10.3389/fendo.2025.1619875.
  132. Kanbayashi Y, Kaneko Y, Kobayashi M, Wakabayashi H, Shimizu T, Uchida M. Evaluation of lung adverse events associated with lenvatinib: a post-marketing surveillance study. *In Vivo.* 2025 Jan-Feb;39(1):346-52. doi: 10.21873/invivo.13834.
  133. Katoh H, Okamoto R, Ozawa Y, Tokito T, Kikuchi M, Sangai T. Lenvatinib as an urgent initial therapy in thyroid cancer with remarkable laryngotracheal invasion. *Eur Thyroid J.* 2025 Sep 18:ETJ-25-0212. doi: 10.1530/ETJ-25-0212.
  134. Song P, Pan G, Zhang Y, Ni Y, Wang Q, Shi J, et al. Prospects and challenges of immunotherapy for thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2025 Mar;31(3):373-9. doi: 10.1016/j.eprac.2024.11.012.
  135. Ragusa F, Ferrari SM, Elia G, Paparo SR, Balestri E, Botrini C, et al. Combination strategies involving immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase or braf inhibitors in aggressive thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5731. doi: 10.3390/ijms23105731.
  136. Rosenbaum MW, Gigliotti BJ, Pai SI, Parangi S, Wachtel H, Mino-Kenudson M, et al. PD-L1 and IDO1 are expressed in poorly differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2018 Mar;29(1):59-67. doi: 10.1007/s12022-018-9514-y.
  137. Hatashima A, Archambeau B, Armbruster H, Xu M, Shah M, Konda B, et al. An evaluation of clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors for patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2022 Aug;32(8):926-36. doi: 10.1089/thy.2022.0073.
  138. Oh Y, Park JH, Djunadi TA, Shah Z, Chung LI, Chae YK. Deep response to a combination of mTOR inhibitor temsirolimus and dual immunotherapy of nivolumab/ipilimumab in poorly differentiated thyroid carcinoma with PTEN mutation: a case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 31;15:1304188. doi: 10.3389/fendo.2024.1304188.
  139. Shibutani Y, Kawanobe A, Suzuki S, Imaoka T, Tajiri K. Effects of immune checkpoint inhibitor-induced thyroid dysfunction on cardiac troponin levels. *J Immunother.* 2025 Jun 1;48(5):183-8. doi: 10.1097/CJI.0000000000000555.
  140. Pan R, Zhao J, Yao J, Gao Y, Liao L. Selenomethionine suppress the progression of poorly differentiated thyroid cancer via LncRNA NONMMUT014201/miR-6963-5p/Srprb pathway. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2024;27(16):2419-32. doi: 10.2174/0113862073286006231228070738.
  141. Xin J, Song M, Liu X, Zou H, Wang J, Xiao L, et al. A new strategy of using low-dose caffeic acid carbon nanodots for high resistance to poorly differentiated human papillary thyroid cancer. *J Nanobiotech.* 2024 Sep;22:571. doi: 10.1186/s12951-024-02792-y.
  142. Kim JY, Myung JK, Kim S, Tae K, Choi YY, Lee SJ. Prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024 Aug;39(4):590-602. doi: 10.3803/EnM.2024.1927.
  143. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 13;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362.
  144. Yang X, Wen Y, Liu S, Duan L, Liu T, Tong Z, et al. LCDR regulates the integrity of lysosomal membrane by hnRNP K-stabilized LAPTM5 transcript and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Feb 1;119(5):e2110428119. doi: 10.1073/pnas.2110428119.
  145. Huang D, Zhang J, Zheng X, Gao M. Predictive value of hematologic parameters and clinicopathological features of poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2024 Aug 6;409(1):241. doi: 10.1007/s00423-024-03431-8.
  146. Radi S, Filimon S, Tamilia M. MON-502 clinical-pathological and molecular prognostic markers in aggressive and poorly differentiated thyroid cancers; a tertiary-center experience. *J Endocr Soc.* 2020 May 8;4(Suppl 1):MON-502. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.889.
  147. Bichoo RA, Mishra A, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Agarwal G, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma and poorly differentiated area in differentiated thyroid carcinoma: is there any difference? *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Feb;404(1):45-53. doi: 10.1007/s00423-019-01753-6.

### Список скорочень

- АК** – анапластична карцинома  
**ІТК** – інгібітори тирозинкіназ  
**НДК** – низькодиференційована карцинома  
**ПК** – папілярна карцинома  
**РІТ** – радіойодтерапія  
**ФК** – фолікулярна карцинома  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза

### Poorly differentiated thyroid cancer: molecular signatures, classification, diagnosis, clinical characteristics, treatment, prognosis

**B.B. Guda, A.V. Tymkiv, M.V. Ostafiichuk,  
 I.I. Komisarenko, I.V. Hamezardashvili,  
 O.O. Yukhymchuk**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Poorly differentiated thyroid cancer is an invasive and aggressive malignant tumor that histologically has a solid, trabecular, or islet-like (or a combination thereof) growth pattern. More often, they arise as a result of cell dedifferentiation of well-differentiated thyroid carcinomas, which lose their typical features and acquire intermediate characteristics between well-differentiated and anaplastic carcinoma. Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) was first described in 1907, but it still remains a significant problem for clinicians due to the difficulties associated with the diagnostic process, the need for complex thyroidectomy, high recurrence rate (despite appropriate treatment), and significant mortality. This is why it was important to recognize PDTC as a separate type of malignant tumor, both from an oncological and clinical point of view, but this only happened in 2004. In 2006, the so-called «the Turin criteria» were published, establishing modern histological features by which PDTC is diagnosed. The literature on PDTC contains conflicting data regarding variable mutational signatures, clinical outcomes, and prognostic factors. Despite extensive research efforts,

## Огляди

PDC of the thyroid gland still remains clinically and pathologically complex. Consequently, there is a lack of consensus among clinicians on the criteria for defining PDTC and its treatment, given its low incidence and the difficulty in standardizing diagnostic criteria. These limitations also hinder the comparison of therapeutic modalities, results of recent and previous studies, which are insufficient in number, and in some cases often include different histological types of thyroid tumors, which affects the determination of treatment strategy. There are no clinical signs that allow for an accurate diagnosis of PDTC; only morphological examination methods, and in recent years, immunohistochemical and, to a certain extent, molecular genetic technologies have become increasingly common. Recent advances in the diagnosis of thyroid tumors have also enriched therapeutic options and improved the prognosis, including for patients with PDTC. The review provides information on the classification, prevalence, pathogenesis, genomic landscape, diagnosis, and clinical characteristics of PDTC, as well as therapeutic strategies (including targeted therapy) and disease prognosis.

**Keywords:** poorly differentiated thyroid carcinoma, classification, genomic landscape, diagnostics, treatment, targeted therapy, prognosis.

**Для цитування:** Гуда ББ, Тимків АВ, Остафійчук МВ, Комісаренко ІІ, Гамезардашвілі ІВ, Юхимчук ОО. Низькодиференційований ракщитоподібної залози: молекулярні сигнатури, класифікація, діагностика, клінічні характеристики, лікування, прогноз. *Ендокринологія*. 2025;30(4):362-382. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.362.

**Адреса для листування:** Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Тимків Андрій Васильович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Остафійчук Мар'ян Васильович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Комісаренко Ігор Ігорьович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002 1808-667X; Гамезардашвілі Ірина Валеріївна, молодша наукова співробітниця відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Юхимчук Олександра Олегівна, молодша наукова співробітниця відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-5018-3368.

**Особистий внесок:** Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Тимків А.В., Оста-

фійчук М.В., Комісаренко І.І., Гамезардашвілі І.В., Юхимчук О.О. – збір даних літератури, підготовка й оформлення статті.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100762).

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 10.11.2025 р.; перероблена 24.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

**For citation:** Guda BB, Tymkiv AV, Ostafiichuk MV, Komisarenko II, Hamezardashvili IV, Yukhymchuk OO. Poorly differentiated thyroid cancer: molecular signatures, classification, diagnosis, clinical characteristics, treatment, prognosis. *Endokrynologia*. 2025;30(4):362-382. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.362.

**Correspondence address:** Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tymkiv Andrii Vasylovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Ostafiichuk Mar'ian Vasylovych, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Komisarenko Ihor Ihorjovych, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: ORCID: 0000-0002-1808-667X; Hamezardashvili Iryna Valeriivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Yukhymchuk Oleksandra Olehivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-5018-3368.

**Personal contribution:** Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Tymkiv A.V., Ostafiichuk M.V., Komisarenko I.I., Hamezardashvili I.V., Yukhymchuk O.O. – collection of literature data, preparation and design of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative management of combined thyroid pathology in Ukrainian residents during wartime.» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100762).

**Declaration of ethics:** the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

**Article:** received November 10, 2025; revised November 24, 2025; accepted November 25, 2025; published Desember 30, 2025.