

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

# Роль молекулярной диагностики и таргетной терапии в лечении радиодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы с агрессивным течением

М.В. Рейнберг<sup>1</sup>, К.Ю. Слащук<sup>1</sup>, Т.В. Кекеева<sup>2</sup>, Р.А. Пешков<sup>2</sup>, С.С. Серженко<sup>1</sup>, М.В. Дегтярев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Мария Валентиновна Рейнберг [mreinberg911@gmail.com](mailto:mreinberg911@gmail.com)

**Введение.** Несмотря на благоприятный прогноз дифференцированного рака щитовидной железы, в 5–10 % случаев встречаются радиодрезистентные формы данной патологии, характеризующиеся агрессивным течением. Молекулярно-биологическими причинами резистентности являются генетические мутации, в основном в генах *BRAF* (мутация V600E), *TP53*, *TERT*, *RAS*, *NTRK* и *RET*, олигоклональность и соматическая гетерогенность опухоли. Перечисленные клеточные события могут влиять на ответ на таргетную терапию, способствовать развитию эффекта «кусользания», формированию радиодрезистентности и вместе с тем определять возможность к редифференцировке опухоли при воздействии на эти мишени.

**Клинический случай.** В статье описан клинический случай комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы с метастазами в легких. В 2016–2022 гг. пациентка получила 3 курса радиодрезистентности, которая не дала значимого эффекта. В связи с этим инициирована таргетная терапия сорафенибом по месту жительства. С учетом развития непереносимости препарата и прогрессирования заболевания на фоне отмены таргетной терапии (возникновение местного рецидива *BRAF*-положительной опухоли и стеноза гортани) проведена смена таргетной терапии на *BRAF*/МЕК-специфичную с последующим курсом радиодрезистентности и достижением стабильного ответа на протяжении 1 года наблюдения. В ходе генетического исследования в образцах первичной опухоли и метастаза обнаружена мутация *BRAF*<sup>V600E</sup>. Частота вариантного аллеля (VAF) в метастазе и рецидивной опухоли составила 12 и 6 % соответственно. В рецидивной опухоли выявлена мутация H1047L в гене *PIK3CA* (VAF – 8 %). Ранее при исследовании в двух других лабораториях мутации в гене *BRAF* в этой опухоли найдено не было, что не соответствовало первичному частичному ответу на таргетную терапию *BRAF*/МЕК-ингибиторами. При этом в ходе проведенного нами анализа данная мутация была идентифицирована.

**Заключение.** Полученные данные подчеркивают значительные диагностические трудности при анализе фиксированных формалином и залитых в парафин блоков: преаналитическая деградация нуклеиновых кислот, фиксационные артефакты, низкая VAF, нерепрезентативная биопсийная выборка повышают риск ложноотрицательных результатов. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость маршрутизации пациентов с агрессивными опухолями в профильные центры, а также то, что лечебно-диагностическая тактика должна определяться квалифицированной мультидисциплинарной командой.

**Ключевые слова:** дифференцированный рак щитовидной железы, радиодрезистентность, молекулярно-генетическое тестирование, таргетная терапия, редифференцировка, ген *BRAF*

**Для цитирования:** Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Кекеева Т.В. и др. Роль молекулярной диагностики и таргетной терапии в лечении радиодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы с агрессивным течением. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):116–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

## The role of molecular diagnostics and targeted therapy in the management of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma with aggressive clinical course

M. V. Reinberg<sup>1</sup>, K. Yu. Slashchuk<sup>1</sup>, T. V. Kekeeva<sup>2</sup>, R. A. Peshkov<sup>2</sup>, S. S. Serzhenko<sup>1</sup>, M. V. Degtyarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia;

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Maria Valentinovna Reinberg [mreinberg911@gmail.com](mailto:mreinberg911@gmail.com)

**Introduction.** Despite favorable prognosis for differentiated thyroid cancer, 5–10 % of the cases are radioiodine-refractory form of this pathology characterized by aggressive course. Molecular and genetic causes of the resistance are genetic mutations, primarily in the *BRAF* (V600E mutations), *TP53*, *TERT*, *RAS*, *NTRK* and *RET* genes, oligoclonality, and somatic tumor heterogeneity. These cell events can affect response to targeted therapy, promote the «evasion» effect, development of radioiodine resistance, and underlie the possibility of tumor re-differentiation when treatment affects these targets.

**Clinical case.** The article describes a clinical case of combination treatment of differentiated thyroid cancer with lung metastases. In 2016–2022, the female patient received 3 courses of radioiodine therapy which did not achieve any significant effect. Due to this, targeted therapy with sorafenib at the place of residence was initiated. Considering development of medication intolerance and disease progression (local metastasis of *BRAF*-positive tumor and laryngeal stenosis), targeted therapy was switched to *BRAF*/*MEK*-specific with subsequent course of radioiodine therapy and achievement of stable disease for 1 year. Genetic examination of the primary tumor and metastasis showed presence of the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation. Variant allele frequencies (VAF) in metastasis and recurrent tumor were 12 and 6 %, respectively. In the recurrent tumor, H1047L mutation in the *PIK3CA* gene was found (VAF 8 %). Previous examinations in two other laboratories did not show *BRAF* gene mutation in this tumor which did not correspond to primary partial response to targeted therapy with *BRAF*/*MEK* inhibitors. That said, our analysis identified this mutation.

**Conclusion.** The obtained data highlight significant diagnostic difficulties of analysis of formalin-fixed and paraffin-embedded samples: preanalytical degradation of nucleic acids, fixation artefacts, low VAF, non-representative biopsy sampling increase the risk of false negative results. The presented clinical case demonstrates the necessity of routing of patients with aggressive tumors into specialized centers, and that treatment and diagnostic tactics should be determined by a qualified multidisciplinary team.

**Keywords:** differentiated thyroid cancer, radioiodine resistance, molecular and genetic testing, targeted therapy, re-differentiation, *BRAF* gene

**For citation:** Reinberg M.V., Slashchuk K.Yu., Kekeeva T.V. et al. The role of molecular diagnostics and targeted therapy in the management of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma with aggressive clinical course. *Опухли головы и шеи = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):116–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-116-124>

## Введение

Несмотря на благоприятный прогноз дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), в 5–10 % случаев встречаются радиодрезистентные формы данной патологии, характеризующиеся агрессивным течением [1]. Актуальным вопросом остается поиск путей формирования резистентности к стандартному лечению (радиоiodтерапии, РИТ), что может быть обусловлено пониженной экспрессией и функциональной активностью основного белка-транспортера <sup>131</sup>I – натрий-йодного симпортера [2]. По данным многочисленных исследований, основными молекулярно-генетическими составляющими дифференцированного РЩЖ являются мутации в генах *BRAF* (33–86 % случаев) [3], *RAS* (*NRAS/HRAS/KRAS*) (7–20 % случаев) [4], *RET/PTC* (6–14 % случаев) [5], *TERT* (10–20 % случаев) [6], а также *NTRK*-, *ALK*- и *BRAF*-реаранжировки (<1–5 % случаев) [7].

Влияние данных мутаций на прогноз выживаемости остается дискуссионным: считается, что при наличии 2 и более мутированных генов увеличивается вероятность агрессивного течения заболевания, при этом взаимосвязь сочетанной мутационной нагрузки и уровней экспрессии тиреоидспецифических белков и дифференцировки клетки более исследована и имеет прямую корреляцию [8].

Одним из факторов, затрудняющих молекулярную диагностику, является опухолевая гетерогенность, под которой понимают как наличие нескольких клонов с различными мутационными профилями внутри одного и того же опухолевого очага, так и различия в мутационных профилях первичной опухоли и ее метастазов [9].

Принято считать, что альтерации *RET/PTC*, *RAS* и *BRAF* являются взаимоисключающими, однако результаты ряда работ показали, что сочетания этих драйверных мутаций встречаются в 4–5 % случаев папиллярного РЩЖ. По данным молекулярно-генетического профилирования, у пациентов с папиллярным РЩЖ могут одновременно присутствовать несколько субклонов опухолевых клеток, содержащих разные мутации, например в генах *BRAF* (с мутацией V600E) и *RAS*, или реаранжировки *RET/PTC*. Более того, в пределах одного узла щитовидной железы (ЩЖ) иногда отмечается сосуществование нескольких клеточных популяций с разной экспрессией тиреоидспецифических белков, включая натрий-йодный симпортер [9]. Это частично объясняет, почему одни участки опухоли сохраняют способность к накоплению <sup>131</sup>I, а другие – нет.

Мутационная нагрузка также может изменяться с течением времени: при длительном наблюдении и в процессе лечения происходят новые мутационные

события, которые усиливают агрессивность опухоли и повышают риск развития резистентности к радиоактивному йоду и таргетной терапии (ТТ) [10]. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты диагностики, связанные с особенностями подготовки проб, используемой методики, а также с объемом выделенной ткани, могут значительно влиять на стратегию лечения, своевременность правильно принятой лечебной тактики и качество жизни пациента. Назначение агностической ТТ может внести существенный вклад в прогноз общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Представляем клинический случай, демонстрирующий важность молекулярно-генетического исследования, а также особенности и подводные камни лабораторного тестирования опухолевого материала.

### Клинический случай

**Пациентка Ф.,** 48 лет, с 2000 г. наблюдалась по поводу узлового образования ЩЖ. За период наблюдения пункционная биопсия не выполнялась, данные о первичном размере узла отсутствуют. В 2016 г. пациентка отметила ухудшение общего самочувствия, появление дискомфорта в области шеи. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) шеи выявлены измененные лимфатические узлы (ЛУ) боковой клетчатки. Со слов пациентки, ранее была выполнена тонкоигольная пункционная биопсия узлового образования ЩЖ и боковых ЛУ, по данным которой установлен папиллярный РЩЖ, в смыве из иглы обнаружен тиреоглобулин (ТГ).

В январе 2016 г. выполнены тиреоидэктомия, центральная и боковая лимфаденэктомии справа. По результатам патоморфологического исследования установлен папиллярный РЩЖ с прорастанием за пределы капсулы, в окружающую жировую клетчатку, без врастания в мышечную ткань, в лимфатических сосудах обнаружены опухолевые эмболы, в 13 из 17 ЛУ бокового треугольника шеи — метастазы папиллярного РЩЖ. Проведено стадирование по международной классификации Tumor, Nodus and Metastasis 8-го издания, установлена стадия pT4aN1b. Интраоперационно определена стадия T4a: выявлено врастание опухоли в гортань, трахею и возвратный гортанный нерв. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в послеоперационном периоде обнаружены множественные мелкие очаговые образования в обоих легких, вероятно, вторичного генеза.

В июне 2016 г. проведен 1-й курс РИТ активностью 5,5 ГБк. В ходе посттерапевтической сцинтиграфии всего тела (СВТ) в области шеи справа, по центральной оси выявлено интенсивное накопление радиофармацевтического препарата (РФП). По данным однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), зона накопления соответствует остаточной тиреоидной ткани, присутствуют множественные очаги в легких без накопления <sup>131</sup>I.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной в сентябре 2016 г., сохраняются множественные очаги в обоих легких диаметром до 16 мм в сегменте S10 и диаметром до 10 мм слева в сегменте S8. В средостении справа определяются ЛУ размером до 8 мм, бифуркационный ЛУ размером до 15 мм. Состояние расценено как структурный рецидив (появление метастазов в ЛУ). В сентябре 2016 г. выполнена селективная лимфаденэктомия шейных ЛУ. По данным послеоперационного патоморфологического исследования определены метастазы папиллярного РЩЖ.

Регулярное лабораторное наблюдение не проводили, однако по данным выписных экиктивов уровень ТГ не соответствовал распространенности процесса. Стимулированный ТГ не превышал 10 нг/мл.

При проведении в ноябре 2016 г. 2-го курса РИТ активностью 5 ГБк при уровне тиреотропного гормона (ТТГ) 53,6 мМЕ/л уровень ТГ был равен 5,16 нг/мл, что ставило под сомнение тиреоидное происхождение вторичных очагов в легких. В ходе посттерапевтической СВТ выявлены очаговая гиперфиксация <sup>131</sup>I в позвонках Th 6–7 неспецифического характера, захват <sup>131</sup>I в ложе ЩЖ, множественные очаги в легких без накопления <sup>131</sup>I.

В ходе динамического наблюдения отмечался рост резидуальной опухоли, по данным УЗИ ложа ЩЖ, в связи с чем в феврале 2017 г. пациентке назначен 3-й курс РИТ (активность <sup>131</sup>I — 5 ГБк).

С учетом отсутствия положительной динамики и с целью рассмотрения возможности проведения ТТ выполнено исследование образцов первичной опухоли на наличие мутации в гене BRAF. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявлена мутация p.V600E в 15-м экзоне этого гена.

В ходе дальнейшего наблюдения по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ), выявлена разнонаправленная динамика с увеличением метаболической активности <sup>18</sup>F-ФДГ в очагах.

В марте 2022 г. обнаружено структурное прогрессирование заболевания (отрицательная динамика в виде роста резидуальной опухоли в ложе ЩЖ), в связи с чем в июне 2022 г. пациентке назначен 4-й курс РИТ (активность <sup>131</sup>I — 5 ГБк). На момент начала терапии уровень стимулированного ТГ был равен 120 нг/мл. При посттерапевтической СВТ захват <sup>131</sup>I в ложе ЩЖ составил 2 %, в очагах в легких его накопления не обнаружено.

Несмотря на проведенное комбинированное лечение, отмечено прогрессирование заболевания (увеличение рецидивной опухоли и количества метастазов в легких по данным КТ от ноября 2022 г.), впервые установлена резистентность к РИТ. Принято решение об инициации ТТ. С января по май 2023 г. пациентка получала терапию сорафенибом, который был отменен в связи с развитием непереносимой токсичности (ладонно-подошвенный

синдром II степени, диарея II степени, стоматит, артериальная гипертензия II степени, проявления ишемической болезни сердца, интенсивное выпадение волос и бровей). В ходе магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи от марта 2023 г. в проекции основания надгортанника выявлено образование с четкими, ровными контурами размером  $25 \times 18 \times 10$  мм; просвет ротоглотки сужен на 90–100 %. Согласно полученным данным нельзя исключить стеноз, дефект передней стенки пищевода на протяжении 6 мм.

В июле–августе 2023 г. у пациентки появились одышка и стридор. В ходе дополнительного обследования выявлен критический стеноз гортани на фоне продолженного роста опухоли с развитием дыхательной недостаточности.

В августе 2023 г. пациентке наложена трахеостома с дальнейшей инициацией ТТ BRAF/MEK-ингибиторами (дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сут + траметиниб в дозе 2 мг в сут). В начале лечения отмечено повышение уровня ТГ со 130 до 1900 нг/мл на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия — предположительно ответ опухоли на ТТ в виде редифференцировки, однако повторный курс РЙТ назначен не был. С ноября 2023 г. ТТ проводилась с перерывами из-за развития нежелательных явлений (астенический синдром III степени, сухость слизистых оболочек, снижение остроты зрения, головокружение, одышка) и в феврале 2024 г. была отменена.

На фоне терапии дабрафенибом и траметинибом отмечен продолженный рост опухоли на шее с инвазией в трахею и развитием стеноза гортани, в связи с чем в декабре 2023 г. выполнена ларингэктомия. По данным послеоперационного гистологического исследования резидуальной опухоли выявлен продолженный рост папиллярного рака в хрящах трахеи с формированием стеноза. В слизистых оболочках всех отделов гортани и трахеи, надгортаннике опухолевый рост не обнаружен. При молекулярно-генетическом исследовании в рецидивной опухоли мутация в гене BRAF не выявлена. Пациентка получила ТТ нерегулярно.

Согласно результатам ПЭТ/КТ с  $^{18F}$ -ФДГ от июня 2024 г. отмечены уменьшение размеров опухолевых очагов в легких и снижение их метаболической активности. Данных, свидетельствующих о местном рецидиве в ложе ЩЖ, не получено.

По данным видеоларингоскопии, проведенной в сентябре 2024 г., на медиальной стенке правого главного бронха выявлено очаговое изменение слизистой оболочки диаметром около 4–5 мм. Выполнена трансбронхиальная игольная аспирация под контролем эндобронхиального УЗИ — признаков опухолевого роста не отмечено, однако результат малоинформативен, рекомендована повторная биопсия.

По данным ПЭТ/КТ с  $^{18F}$ -ФДГ от октября 2024 г. выявлены многочисленные очаги в легких без изменения их размеров, повышение уровня метаболизма РФП в не-

которых очагах в сегменте S6 правого легкого размером  $14 \times 13$  мм, стандартизированный показатель накопления (SUV) = 12,6 (ранее — в июне 2024 г. — SUV = 6; еще ранее — в марте 2022 г. — SUV = 5,67).

Пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. За время терапии BRAF/MEK-ингибиторами рентгенологически отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров и количества очагов в легких, снижения SUV по результатам ПЭТ/КТ с  $^{18F}$ -ФДГ. Согласно полученным данным, скорее всего, очаги в легких имели тиреоидное происхождение (уменьшение размера очагов в ходе ТТ, снижение SUV). Решено возобновить ТТ с высокодозной РЙТ. В отсутствие морфологической верификации целесообразна дифференциальная диагностика между другими различными BRAF-положительными солидными опухолями.

С сентября 2024 г. пациентка продолжила принимать дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сут + траметиниб в дозе 2 мг в сут. Отмечено повышение уровня ТГ до 1449 нг/мл (на фоне уровня стимулированного ТТГ — 46,78 мМЕ/л). В октябре 2024 г. проведена РЙТ (активность  $^{131}I$  — 7 ГБк). Суммарная кумулятивная активность  $^{131}I$  составила около 28 ГБк.

При посттерапевтической СВТ и ОФЭКТ/КТ в проекции шеи очагов патологического накопления РФП не выявлено, в проекции обоих легких отмечалась диффузно-очаговая гиперфиксация  $^{131}I$ . В обоих легких визуализированы множественные очаги разных размеров (наибольший в сегменте S6 правого легкого — размером  $13 \times 15$  мм), накапливающие РФП (включение в очаги составило 22 % от счета над всем телом). Наличие радиойод-положительных метастазов подтвердило тиреоидное происхождение очагов в легких (рис. 1, 2).

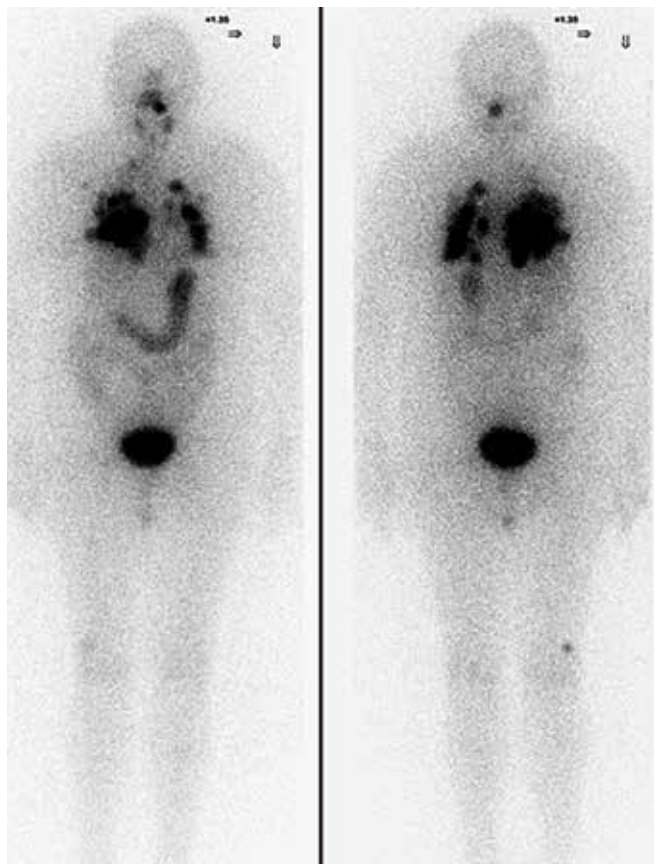
В конце октября 2024 г. ТТ была отменена в связи с выраженной слабостью и резким ухудшением самочувствия пациентки.

По данным лабораторной и рентгенологической (КТ) диагностики от июня 2025 г. удалось достичь стойкой стабилизации заболевания. На октябрь 2025 г. состояние пациентки стабильное, динамический контроль продолжается (проводится 1 раз в 6 мес).

## Обсуждение

В качестве сторонней независимой экспертизы мы дополнительно исследовали опухолевый материал, полученный в ходе селективной лимфаденэктомии, выполненной в сентябре 2016 г., и ларингэктомии, проведенной в декабре 2023 г.

На 1-м этапе методом световой микроскопии в окрашенном гистологическом препарате, содержащем опухолевую ткань, определяли области с высоким процентом опухолевых клеток. Далее со стекол скальпелем снимали выбранные участки и помещали их в стерильную пробирку (опухолевая макродиссекция). Геномную



**Рис. 1.** Планарная посттерапевтическая сцинтиграфия, передняя и задняя проекции. Множественное накопление  $^{131}\text{I}$  в опухолевых очагах легких

**Fig. 1.** Planar post-therapeutic scintigraphy, anterior and posterior projections. Multiple foci of  $^{131}\text{I}$  accumulation in tumor lesions in the lungs

ДНК выделяли с помощью набора FFPE DNA Kit (AmoyDx®, Китай) согласно инструкции производителя, тотальную РНК – с использованием набора FFPE RNA Kit (AmoyDx®, Китай) согласно инструкции производителя. Оценку концентрации и качества нуклеиновых кислот проводили на флуориметре Qubit (Thermo Scientific, США).

Мутацию V600E в гене *BRAF* определяли с помощью набора Real-time-PCR-*BRAF*-V600E («Биолинк», Россия) в соответствии с инструкцией производителя; 50 нг суммарной ДНК амплифицировали в конечном объеме реакции 25 мкл. Анализ проводили на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) согласно инструкции производителя. Аналитическая чувствительность набора для выявления мутантных аллелей составила 1 %.

Мутацию в гене *PIK3CA* определяли с помощью набора Real-time-PCR-*PIK3CA*-5R («Биолинк», Россия), который позволяет выявить активирующие мутации E542K (с.1624G>A), E545K (с.1633G>A), H1047R (с.3140A>G) и H1047L (с.3140A>T); 40 нг суммарной

ДНК амплифицировали в конечном объеме реакции 25 мкл. Анализ проводили на амплификаторе Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя. Аналитическая чувствительность набора для выявления мутантных аллелей составила 1 %.

Секвенирование нового поколения (NGS) проводили с помощью набора реагентов AmoyDx® HANDLE Classic NGS Panel на платформе Illumina NextSeq System (Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Определяли следующие маркеры: 1) последовательность экзонов (SNV, InDel) генов *AKT1*, *ALK*, *BRAF*, *CTNNB1*, *DDR2*, *DPYD*, *EGFR*, *ERBB2*, *ESR1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR4*, *HRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *KEAP1*, *KIT*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MET*, *NFE2L2*, *NRAS*, *NRG1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *PDGFRA*, *PIK3CA*, *POLE*, *PTEN*, *RBI*, *RET*, *ROS1*, *STK11*, *TP53*, *UGT1A1*; 2) изменение количества копий (CNV) генов *CDK4*, *ERBB2*, *MET*, *MYC*, *NKX2-1*; 3) перестройки (fusion) генов *ALK*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *NRG1*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *RET*, *ROS1*; 4) 55 микросателлитных локусов для определения микросателлитной нестабильности. Аналитическая чувствительность панели составила >99 % для вариантов с аллельной частотой >5 %.

По данным молекулярно-генетического исследования в 15-м экзоне гена *BRAF* выявлена соматическая активирующая, клинически значимая мутация *BRAF*: NM\_004333.6:c.1799T>A:p.V600E во всех опухолевых образцах (первичной опухоли, метастазе ЛУ и рецидивной опухоли). Следует отметить, что частота вариантного аллеля (VAF) в метастазе и рецидивной опухоли была невысокой (12 и 6 % соответственно), однако, какова она была в первичном материале, неизвестно, поскольку первичный материал тестировался в 2016 г. в другой лаборатории и был недоступен для проверки. Наличие мутации V600E в 2 доступных материалах подтверждено 2 альтернативными методами – полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени и NGS. Примечательно, что ранее рецидивный материал тестировался еще в 2 лабораториях, где мутация V600E не была найдена. Можно предположить, что ложноотрицательный результат исследования обусловлен низкой представленностью мутации (6 % случаев), недостаточной чувствительностью применяемых методов и выраженной деградацией ДНК в материале.

Мутация в гене *BRAF* часто является олигоклональным событием [11] с гетерогенным распределением аллелей с мутацией в ткани ПРЩЖ. Так, результаты исследования А. Гуетта и соавт. демонстрируют, что в 66 % образцов ПРЩЖ с мутацией в гене *BRAF* VAF составила <25 %, что свидетельствует в пользу олигоклональности. У пациентов с высокой представленностью мутаций в этом гене наблюдается более выраженный ответ на терапию ингибиторами *BRAF* по сравнению

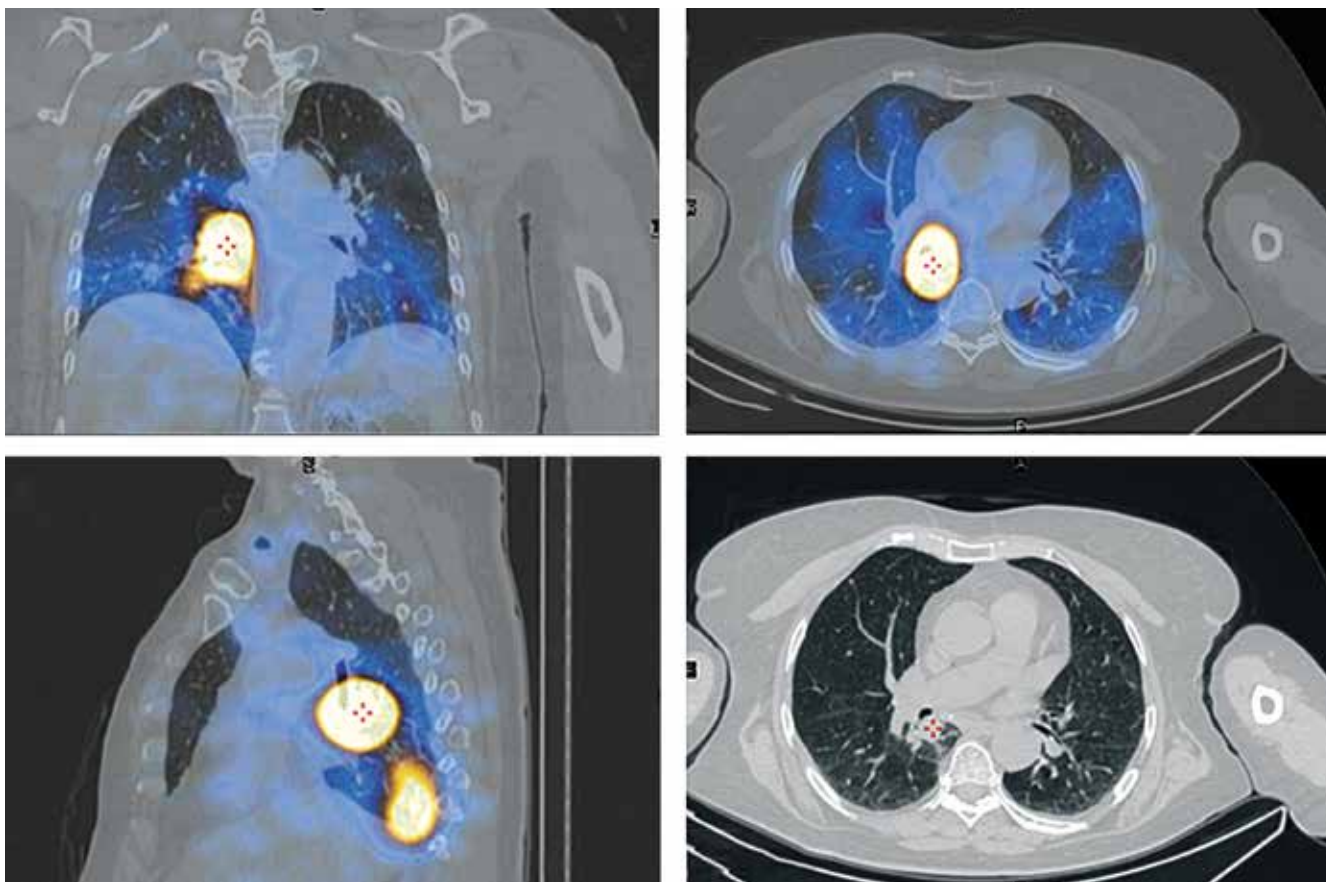


Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Радиойод-положительные метастатические очаги в легких, наибольший – в сегменте S6 правого легкого

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/computed tomography. Radioiodine-positive metastatic lesions in the lungs, the largest in the S6 segment of the right lung

с пациентами с низкой представленностью таких мутаций [12], что убедительно показано для меланомы.

Опухолевая гетерогенность, возникающая в результате олигоклональности, вызывает разную чувствительность к терапии, что может проявляться в частичном ответе отдельных опухолевых очагов на лечение и резистентности к нему других очагов. К сожалению, в предсталвленном клиническом случае материал предполагаемых метастатических очагов в легких был недоступен для биопсии, гистологической верификации и генетического профилирования. Сравнение молекулярного профиля образцов первичной опухоли и метастазов в легких позволило бы объяснить разницу в ответе на лечение ингибиторами BRAF и MEK и, возможно, скорректировать схему терапии при выявлении дополнительных таргетов.

Для выявления других возможных драйверных молекулярных событий мы провели NGS 40 ключевых генов-мишеней ТТ солидных опухолей. В результате в рецидивном материале обнаружена активирующая мутация в гене *PIK3CA*: NM\_006218.4: exon21: c.3140A>T.p.(His1047Leu) с аллельной представленностью 8 %.

При этом в метастатическом материале она отсутствовала. Других клинически значимых таргетных мишеней обнаружено не было.

Белок BRAF является членом семейства цитозольных сериновых/треониновых киназ RAF в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK (путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen activated protein kinase, MAPK)) [13]. Активация данного сигнального пути является одним из основных механизмов трансдукции пролиферативного сигнала от рецепторных тирозинкиназ (в том числе RET и NTRK1) [14]. Основной функцией BRAF является фосфорилирование и активация белков-мишеней MEK1 и MEK2 (MAPK/ERK kinase 1/2). Мутации в гене *BRAF* являются наиболее распространенными соматическими изменениями при ПРЩЖ (62 % случаев согласно данным Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA)) и на 95 % исключают другие драйверные события, такие как перестройки *RET* и *NTRK*.

Ген *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) – участника сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. При папиллярном РЩЖ

частота мутаций в гене *PIK3CA* составляет 1–2 %, при анапластическом РЩЖ – до 25 % [15]. Описаны случаи, когда мутации в этом гене встречались одновременно с мутацией V600E в гене *BRAF*, что, вероятно, может менять биологические особенности опухоли путем активации сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR [16].

Для адекватного молекулярно-генетического исследования крайне важны преаналитические этапы, такие как соблюдение времени фиксации опухолевого материала, срок хранения парафинового блока и оценка количества опухолевых клеток в тестируемом материале. В случае недостаточной очистки материала при выделении опухолевой ДНК также возможно ингибирование полимеразы, что не позволяет провести анализ. На аналитическом этапе значимым фактором является выбор адекватного метода с достаточной чувствительностью детекции. Для поиска узкого спектра распространенных мутаций целесообразно применять ПЦР в реальном времени. NGS с использованием панелей, включающих десятки генов, проводят с целью выявления большого спектра мутаций. Примечательно, что оба метода позволяют количественно определять представленность мутаций, что важно при интерпретации результатов.

В представленном клиническом случае мы столкнулись со значительной деградацией ДНК в материале, вероятно, вызванной гиперфиксацией формалином. Деградация ДНК также возникает в парафиновых блоках старше 5 лет и наиболее выражена, если блоки хранятся более 10 лет. В подобных случаях высока вероятность искусственных замен С>Т и G>А и ложной мутационной нагрузки и/или микросателлитной нестабильности. Некоторые артефициальные варианты довольно трудно отличить от истинных мутаций. Поэтому постаналитический этап интерпретации данных NGS или ПЦР является очень важным для точного определения мутационного спектра. В случаях деградации ДНК и обнаружения в ней низкочастотных мутаций, представляющих собой замены С>Т, G>А, следует применять альтернативный метод выделения с удалением артефактов фиксации или метод, не основанный на амплификации (иммуногистохимическое исследование, флуоресцентную гибридизацию *in situ*), хотя это и приводит к увеличению сроков выполнения анализа.

В представленном клиническом случае особое внимание уделено тому, что в 2 лабораториях были получены ложноотрицательные результаты, показавшие отсутствие мутации в гене *BRAF* в рецидивной опухоли ложа ЩЖ, вероятно, связанные как с низкой мутационной представленностью, так и с выраженной деградацией ДНК. Субъективные ошибки могут возникать из-за нехватки опыта специалиста или его низкой квалификации, неправильной интерпретации результатов, выбора не очень чувствительного метода.

Основные причины ложноотрицательных результатов исследования – олигоклональность и гетерогенность опухолевого образца, недостаточное использование методов опухолевого обогащения (например, макродиссекции), а также влияние человеческого фактора на всех этапах: от подготовки образцов до интерпретации данных. Решение об инициации ТТ принимается на основании мутационного статуса и в случае получения ложных результатов может приводить к потере времени и выбору неверной тактики ведения пациента.

По данным зарубежных исследований [17], отсутствие *BRAF*-мутации в образцах метастазов может быть связано как с мультифокальностью первичной опухоли (как следствие – локус опухолевого очага с мутацией в гене *BRAF* мог оказаться слишком мал и не попасть в поле зрения), так и с развитием мутации *de novo*. В большинстве случаев мутационный профиль метастазов соответствовал статусу первичной опухоли. В исследовании А.Е. Walts и соавт. только в 5 % случаев получены дискордантные данные о наличии мутации V600E в гене *BRAF* [18].

Теоретически гетерогенность опухоли, несмотря на наличие *BRAF*-мутации в образцах, полученных в ходе селективной лимфаденэктомии и ларингэктомии, могла обусловить прогрессирование заболевания на фоне ТТ в дополнение к перерывам в комбинированной ТТ. Т. Wang и соавт. в ходе транскриптомного секвенирования РНК отдельных клеток РЩЖ выявили 42 сигнальных пути, несмотря на схожий мутационный профиль разных мультифокальных опухолей одного и того же пациента, что подчеркивает многокомпонентность и сложность биологической регуляции процессов метастазирования и устойчивости к РЙТ и ТТ [19].

Помимо сложностей молекулярно-генетической диагностики, также заслуживает внимания вопрос позднего установления радиойодрезистентности. Согласно рекомендациям Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA, 2025) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO, 2022) резистентность к РЙТ следует заподозрить уже при отсутствии накопления <sup>131</sup>I в отдаленных очагах после 1 курса РЙТ [20, 21]. В представленном клиническом случае отсутствие накопления РФП в легочных метастазах на протяжении 4 курсов РЙТ может говорить о нерациональной тактике лечения, которая привела к позднему назначению ТТ. Более раннее использование BRAF/MEK-ингибиторов, возможно, позволило бы увеличить эффективность рецидивизирующей терапии [22].

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и лечения радиойодрезистентного дифференцированного РЩЖ, особенно

при длительном течении заболевания, множестве этапов комбинированной терапии и наличии опухолевой гетерогенности. Несмотря на подтвержденную мутацию *BRAF*<sup>V600E</sup> в первичной опухоли, в рецидивных очагах она ошибочно не была выявлена, и лишь дополнительное исследование, проведенное в референсной лаборатории с использованием альтернативных методов, позволило обнаружить ее и в образце рецидивной опухоли. Это демонстрирует сложность определения мутационного профиля опухоли и указывает на необходимость повторной верификации генетического статуса при прогрессировании заболевания и в случае дискордантных клинических данных, что важно в ситуациях, когда выбор терапии напрямую зависит от результатов молекулярно-генетического анализа, особенно в период активного развития агностической ТТ.

Представленный клинический случай показывает необходимость стандартизации подходов к молеку-

лярной диагностике, повторной верификации мутационного статуса при прогрессировании заболевания, а также соблюдения принятых в международных и российских клинических рекомендациях критериев радиоодрезистентности. При высокой гетерогенности опухоли комплексный междисциплинарный подход, включающий молекулярно-генетическую экспертизу, морфологическую верификацию и учет клинической динамики, становится обязательным элементом персонализированной тактики ведения больных дифференцированным РЩЖ, характеризующимся агрессивным течением. Ранняя и обоснованная инициация ТТ, особенно при наличии прогностически значимых мутаций, позволяет не только добиться лучшего структурного ответа на лечение, но и создать условия для редифференцировки и повторного проведения РИТ в потенциально эффективном режиме.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Liu J., Liu Y., Lin Y., Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(3):215–25. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.3.215
2. Morari E.C., Marcello M.A., Guilhen A.C. et al. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(2):247–54. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04032.x
3. Cong R., Ouyang H., Zhou D. et al. *BRAF*V600E mutation in thyroid carcinoma: a large-scale study in Han Chinese population. *World J Surg Onc* 2024;22:259. DOI: 10.1186/s12957-024-03539-7
4. Staubitz J.L., Müller C., Heymans A. et al. Approach to risk stratification for papillary thyroid carcinoma based on molecular profiling: institutional analysis. *BJS Open* 2023;7(3):zrad029. DOI: 10.1093/bjsopen/zrad029
5. Alzahrani A.S. Clinical use of molecular data in thyroid nodules and cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(11):2759–71. DOI: 10.1210/clinem/dgad282
6. Censi S., Cavedon E., Bertazza L. et al. Frequency and significance of Ras, tert promoter, and braf mutations in cytologically indeterminate thyroid nodules: a monocentric case series at a tertiary-level endocrinology unit. *Front. Endocrinol* 2017;8:273. DOI: 10.3389/fendo.2017.00273
7. Podolski A., Castellucci E., Halmos B. Precision medicine: *BRAF* mutations in thyroid cancer. *Precis Cancer Med* 2019;2:29.
8. Oh J.M., Ahn B.C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics* 2021;11(13):6251–77. DOI: 10.7150/thno.57689
9. Zheng G., Chen S., Ma W. et al. Spatial and single-cell transcriptomics unraveled spatial evolution of papillary thyroid cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2025;12(2):e2404491. DOI: 10.1002/adv.202404491
10. Ieni A., Vita R., Pizzimenti C. et al. Intratumoral heterogeneity in differentiated thyroid tumors: an intriguing reappraisal in the era of personalized medicine. *J Pers Med* 2021;11(5):333. DOI: 10.3390/jpm11050333
11. Guerra A., Sapio M.R., Marotta V. et al. The primary occurrence of *BRAF*(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):517–24. DOI: 10.1210/jc.2011-0618
12. Hélias-Rodzewicz Z., Funck-Brentano E., Baudoux L. et al. Variations of *BRAF* mutant allele percentage in melanomas. *BMC Cancer* 2015;15:497. DOI: 10.1186/s12885-015-1515-3
13. Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003;3(6):459–65. DOI: 10.1038/nrc1097
14. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T. et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001;22(2):153–83. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0428
15. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):184–99. DOI: 10.1038/nrc3431
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3):676–90. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.050
17. Shifrin A.L., Fischer M., Paul T. et al. Mutational analysis of metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma in adult and pediatric patients. *Surgery* 2017;161(1):176–87. DOI: 10.1016/j.surg.2016.10.002
18. Wälts A.E., Pao A., Sacks W., Bose S. *BRAF* genetic heterogeneity in papillary thyroid carcinoma and its metastasis. *Hum Pathol* 2014;45(5):935–41. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.12.005
19. Wang T., Shi J., Li L. et al. Single-cell transcriptome analysis reveals inter-tumor heterogeneity in bilateral papillary thyroid carcinoma. *Front Immunol* 2022;13:840811. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840811
20. Ringel M.D., Sosa J.A., Baloch Z. et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2025;35(8):841–985. DOI: 10.1177/10507256251363120
21. Filetti S., Durante C., Hartl D.M. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674–84. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.04.009
22. Rothenberg S.M., McFadden D.G., Palmer E.L. et al. Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF*V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915

**Вклад авторов**

М.В. Рейнберг: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, сбор и анализ клинических данных;  
К.Ю. Слащук: стационарное и амбулаторное наблюдение за пациенткой, формирование плана лечения, обзор литературы по теме статьи, редактирование, научное консультирование;  
Т.В. Кекеева: обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, проведение молекулярно-генетического анализа, редактирование;  
Р.А. Пешков: участие в проведении молекулярно-генетического анализа, редактирование;  
С.С. Серженко: проведение радионуклидной диагностики, подготовка иллюстративного материала, редактирование;  
М.В. Дегтярев: проведение радионуклидной диагностики, подготовка иллюстративного материала, редактирование, научное консультирование.

**Authors' contributions**

M.V. Reinberg: review of publications on the topic of the article, article writing, collection and analysis of clinical data;  
K.Yu. Slashchuk: inpatient and outpatient patient care, formation of a treatment plan, literature review on the topic of the article, editing, scientific consulting;  
T.V. Kekeeva: review of publications on the topic of the article, participation in article writing, conducting molecular genetic analysis, editing;  
R.A. Peshkov: participation in conducting molecular genetic analysis, editing;  
S.S. Serzhenko: conducting radionuclide diagnostics, preparation of illustrative material, editing;  
M.V. Degtyarev: conducting radionuclide diagnostics, preparation of illustrative material, editing, scientific consulting.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.В. Рейнберг / M.V. Reinberg: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>  
К.Ю. Слащук / K.Yu. Slashchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>  
Т.В. Кекеева / T.V. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>  
Р.А. Пешков / R.A. Peshkov: <https://orcid.org/0000-0002-0606-3307>  
С.С. Серженко / S.S. Serzhenko: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>  
М.В. Дегтярев / M.V. Degtyarev: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах» (регистрационный номер Единой государственной информационной системы учета результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ 123021000041-6).

**Funding.** The work was performed within the framework of the state assignment “Pharmacosafety research of theranostic radiopharmaceutical drugs using hybrid molecular imaging in the diagnosis and treatment of endocrine and oncological diseases in children and adults” (registration number of the Unified State Information System for Recording the Results of Research, Development and Technological Work 123021000041-6).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient signed an informed consent to the publication of her data.

**Статья поступила:** 25.09.2025. **Принята к публикации:** 30.10.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

**Article submitted:** 25.09.2025. **Accepted for publication:** 30.10.2025. **Published online:** 18.03.2026.