

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ВЫСОКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРУППЫ РИСКА РЕЦИДИВА



© М.В. Рейнберг*, К.Ю. Слащук, Е.В. Бондаренко, А.П. Першина-Милюткина, А.А. Матросова, Ф.М. Абдулхабилова, Х.Х. Магомедов, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ. В структуре дифференцированного рака щитовидной железы на группу промежуточного послеоперационного риска рецидива приходится порядка 35% всех случаев, а на высокий риск рецидива — до 10% случаев; однако оптимальная тактика ведения таких пациентов, целесообразность радиоiodтерапии (РИТ) во всех случаях и факторы ее эффективности остаются неопределенными. Несмотря на хорошую прогностическую изученность мутаций в генах *BRAF*, *TERT*, *tp53*, *RAS*, их влияние на функциональную активность натрий-йодного симпортера (НИС), степень дифференцировки клетки и взаимосвязь с РИТ не определены.

ЦЕЛЬ. Оценить связь между мутационным профилем первичной опухоли и клиническими исходами после РИТ у пациентов с ДРЦЖ промежуточной/высокой группы риска; выделить гены-кандидаты, вероятно ассоциированные с неблагоприятным ответом на проводимое стандартное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках пилотного поискового исследования было проведено NGS-секвенирование ДНК, полученной из парафиновых блоков первичной опухоли с верифицированным ДРЦЖ (N=28). Ретроспективно проанализированы клиничко-анамнестические данные пациентов, соответствующие критериям включения. Проанализированы базы данных MEDLINE, GoogleScholar, STRING на предмет генов-кандидатов, связанных с регуляцией НИС и неблагоприятным ответом на РИТ; всего из 68 потенциальных генов-кандидатов в образцах выделена 51 мутация. Проведен статистический анализ на соотношение клиничко-анамнестических данных и выделенного молекулярного профиля пациентов с использованием программного обеспечения Statistica v. 12 (TIBCO Software Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана наблюдения составила 22,5 [16; 62] месяца. Медианная численность соматических вариантов из выбранной таргет-панели составила 4,5 [3; 8] (min 1, max 22). Наиболее частые варианты — *BRAF*, *PTEN*, *PIGU*, *TG*; в группе неблагоприятных исходов отмечалась кластеризация мутаций в генах *BRAF*, *COL5A1*, *CTNNB1*, *DUOX2*, *AKT1*, *ALK*, *DUOX2*, *ERBB2*, *GLI1*, *HORMAD2*, *IYD*, *NOTCH3*, *SLC5A8*, *SMAD3*, *TSHR*. Различия в числе соматических вариантов между группами не достигало значимости ($p=0,755$); наличие отдаленных метастазов (M1) оказалось сильным предиктором неблагоприятного исхода ($p<0,001$); влияние сопутствующего аутоиммунного тиреоидита в ткани щитовидной железы не было значимым фактором ($p=0,309$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отсутствие значимой разницы в числе соматических вариантов между группами благоприятного и неблагоприятного ответа ($p=0,755$) при одновременной кластеризации патогенных мутаций в конкретных генах в группе резистентности указывает на то, что ключевым фактором является активация определенных онкогенных сигнальных путей, а не общая геномная нестабильность при данном виде солидных опухолей. Резистентность и неполный ответ на РИТ могут быть потенциально обусловлены коактивацией нескольких патогенных сигнальных путей, таких как MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TGF- β -SMAD3, Sonic Hedgehog, β -catenin/Wnt. Прицельное исследование генов-кандидатов более агрессивного клинического течения ДРЦЖ требует дальнейшего исследования на большей выборке, в том числе с изучением уровня экспрессии их транскриптов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; риск рецидива; молекулярное профилирование; натрий-йодный симпортер.

MOLECULAR GENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA BELONGING TO THE INTERMEDIATE AND HIGH POSTOPERATIVE RISK GROUPS FOR RECURRENCE

© Maria V. Reinberg, Konstantin Yu. Slashchuk, Ekaterina V. Bondarenko, Anastasia P. Pershina-Milyutina, Alina A. Matrosova, Fatima M. Abdulkhabirova, Khamzat Kh. Magomedov, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



BACKGROUND: Among differentiated thyroid carcinoma (DTC) cases, patients classified into the intermediate and high postoperative risk groups for recurrence account for over at least 35% of all cases. However, the optimal management strategy, the clinical utility of radioiodine therapy (RAIT), and the factors determining its efficacy remain insufficiently elucidated. Although the prognostic significance of mutations in BRAF, TERT, TP53, and RAS genes has been well described, their impact on the functional activity of the sodium-iodide symporter (NIS), the degree of cellular differentiation, and the relationship with RAIT responsiveness has not been clearly established.

AIM: To assess the relationship between the mutational profile of the primary tumor and clinical outcomes after RAIT in patients with intermediate/high-risk DTC, and to identify candidate genes associated with poor therapeutic response.

MATERIALS AND METHODS: Next-generation sequencing (NGS) was performed on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples of primary DTC tumors (N=28). Clinical and anamnestic data of patients meeting inclusion criteria were retrospectively analyzed. The MEDLINE, Google Scholar, and STRING databases were searched for candidate genes implicated in NIS regulation and poor RAIT response. Of the 68 potential genes, 51 distinct mutations were identified in the analyzed samples. Statistical analysis was conducted to evaluate the correlation between clinical characteristics and molecular profiles using Statistica v.12 software (TIBCO Software Inc., USA).

RESULTS: The median follow-up duration was 22.5 [16; 62] months. The median number of somatic variants per patient detected by the targeted sequencing panel was 4.5 [3; 8] (range 1–22). The most frequent variants involved BRAF, PTEN, PIGU, and TG. In the subgroup with unfavorable outcomes, clustering of mutations was observed in BRAF, COL5A1, CTNNA1, DUOX2, AKT1, ALK, ERBB2, GLI1, HORMAD2, IYD, NOTCH3, SLC5A8, SMAD3, and TSHR. The difference in the total number of somatic variants between outcome groups did not reach statistical significance ($p=0.755$). The presence of distant metastases (M1) emerged as a strong predictor of poor outcome ($p<0.001$), while coexisting autoimmune thyroiditis had no significant impact ($p=0.309$).

CONCLUSION: The absence of a significant difference in the number of somatic variants between patients with favorable and unfavorable responses ($p=0.755$), together with the clustering of pathogenic mutations in specific genes in the radioiodine-refractory group, suggests that the activation of specific oncogenic signaling pathways, rather than overall genomic instability, is a key determinant of tumor behavior in this solid tumor type. Resistance or incomplete response to radioiodine therapy may result from the concurrent activation of multiple oncogenic signaling pathways, including MAPK, PI3K/AKT/mTOR, TSH-TSH receptor, TGF- β /SMAD3, Sonic Hedgehog, and β -catenin/Wnt signaling. Further evaluation of candidate genes implicated in aggressive disease behavior in differentiated thyroid cancer is warranted in larger patient cohorts, with particular emphasis on transcript-level expression analyses.

KEYWORDS: differentiated thyroid carcinoma; recurrence risk; molecular profiling, sodium-iodide symporter.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является наиболее распространенной онкопатологией среди эндокринных органов. По эпидемиологическим прогнозам, рак щитовидной железы к 2030-му году будет достигать 4-го места по распространенности среди онкологических заболеваний. [1]. В большинстве случаев пациенты демонстрируют высокие показатели общей выживаемости — >90% в длительной перспективе [2].

Превосходные показатели выживаемости касаются по большей части пациентов, достигших ремиссии или стабилизации, или тех, кто был стратифицирован в группу низкого риска рецидива.

Если в тактике пациентов низкой группы риска, согласно стратификации American Thyroid Association (ATA) 2015 г. [3] не возникает противоречий, то в группах промежуточной и высокой групп риска остается ряд незакрытых клинических вопросов и отсутствует унифицированный подход. Наиболее дискуссионной является группа промежуточного риска рецидива, которая составляет до 35% случаев от всего ДРЩЖ [4], однако она представляет наибольший клинический интерес: частота рецидивов в ней составляет приблизительно 5–20% [3]. Критерии стратификации по группам риска перечислены в таблице 1.

Агрессивная тактика ведения когорты промежуточной группы риска не всегда оправдана возможными вторичными рисками от проведения радиоiodтерапии (РИТ).

Остаются актуальными вопросы поиска молекулярных предикторов резистентности и к РИТ и неполного ответа на лечение (отсутствия ремиссии). Целью нашего исследования было сопоставить мутационный профиль опухолей с клинической эффективностью РИТ у пациентов группы промежуточного и высокого послеоперационного риска рецидива.

Мутации, известные на сегодняшний день и наиболее выявляемые для ДРЩЖ, перечислены в таблице 2.

В ряде случаев у пациентов, направленных на профилактическую абляцию остаточной тиреоидной ткани, наблюдается неполный ответ на терапию (неопределенный опухолевый статус/биохимический или структурный рецидивы), что может быть связано с неадекватной работой тиреоид-специфичных факторов, участвующих в метаболизации иона йода. К вопросам клинического интереса в рамках предиктивного ответа на радиоiod-терапию, а также персонализированного определения терапевтической активности ^{131}I , является выявление генов, связанных с регуляцией натрий-йодидного симпортера, что было целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Был проведен ретроспективный анализ данных 28 пациентов с гистологически верифицированным ДРЩЖ, отнесенных к промежуточной и высокой послеоперационным группам риска рецидива согласно критериям стратификации ATA 2015 [3]. Пациенты

Таблица 1. Характеристики групп риска рецидива ДРЩЖ согласно стратификации ATA 2015 г. и Российским клиническим рекомендациям

Категория риска (предполагаемый риск рецидива)	Критерии диагностики
Низкий риск (<5%)	• Отсутствие сосудистой инвазии, локорегионарных или отдаленных метастазов
	• Удалена макроскопически вся опухолевая ткань
	• Отсутствие экстратиреоидной инвазии в окружающие ткани
	• Неагрессивный гистологический подтип
	• Отсутствие поражения лимфоузлов или ≤5 микрометастазов (≤2 мм) ~5%
	• Интратиреоидный ДРЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (<4 очагов); ~2–3%
	• Интратиреоидный папиллярный рак размером <4 см ~5%
	• Интратиреоидная унифокальная (~1–2%) или мультифокальная папиллярная микрокарцинома (~4–6%)
Уровень нестимулированного ТГ менее или 1 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии при неопределяемом уровне АТ к ТГ	
Промежуточный риск (5–20%)	• Агрессивный гистологический вариант
	• cN1 или pN1 при поражении >5 лимфатических узлов
	• ДРЩЖ с сосудистой инвазией ~15–30%
	• Макрометастазы (размером <3 см в наибольшем измерении) ~20%
	• Положительный край резекции
	• Минимальная экстратиреоидная инвазия
Высокий риск (>20%)	• Резидуальная опухоль
	• pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом размером >3 см в наибольшем измерении ~ 30%
	• pN1 с экстранодальной инвазией (более 3-х лимфоузлов) ~ 40%
	• Макроскопическая экстратиреоидная инвазия; pT4a ~30-40%
	• Папиллярный рак ЩЖ с TERT+BRAFV600E мутацией >40%
	• Широко инвазивный фолликулярный рак (>4 очагов) ~30–55%
	• Подозрение на отдаленные метастазы и их лечение
• Уровень нестимулированного ТГ более 10 нг/мл через 6–12 недель после тиреоидэктомии	

Таблица 2. Перечень наиболее частых мутаций, встречаемых при ДРЩЖ [5, 6, 7]

Ген	Частота при ДРЩЖ (%)
<i>BRAF</i>	61,7
<i>NRAS</i>	6
<i>HRAS</i>	2
<i>KRAS</i>	1,26
РЗКСА	<1%
<i>PTEN</i>	0,5
Промотор <i>TERT</i>	9,4
<i>RET/PTC</i>	6,8
<i>PAX8/PPARγ</i>	0,8
Фьюжн <i>BRAF</i>	2,7
Фьюжн <i>NTRK</i>	1,2
Фьюжн <i>ALK</i>	0,8
<i>TP53</i>	0,7
SWI/SNF	10%
<i>EIF1AX</i>	1,5

отбирались сплошным методом, конечную выборку составляли пациенты с гетерогенным ответом на РИТ (ремиссия/неопределенный статус/биохимический или структурный рецидив/резистентные к радиоiod-терапии) с целью более полного покрытия молекулярно-генетического ландшафта в условиях разных клинических сценариев. Подробный дизайн представлен на рисунке 1.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. Академика И.И. Дедова» МЗ РФ с января 2015 года по декабрь 2023 года. Условиями проведения исследования являлось соответствие пациентов критериям включения, одобрение дизайна исследования локальным этическим комитетом.

Критерии соответствия

Критериями включения являлся возраст ≥18 лет, проведенное радикальное хирургическое лечение и последующая РИТ, гистологически верифицированный ДРЩЖ, наличие полных клинико-анамнестических параметров

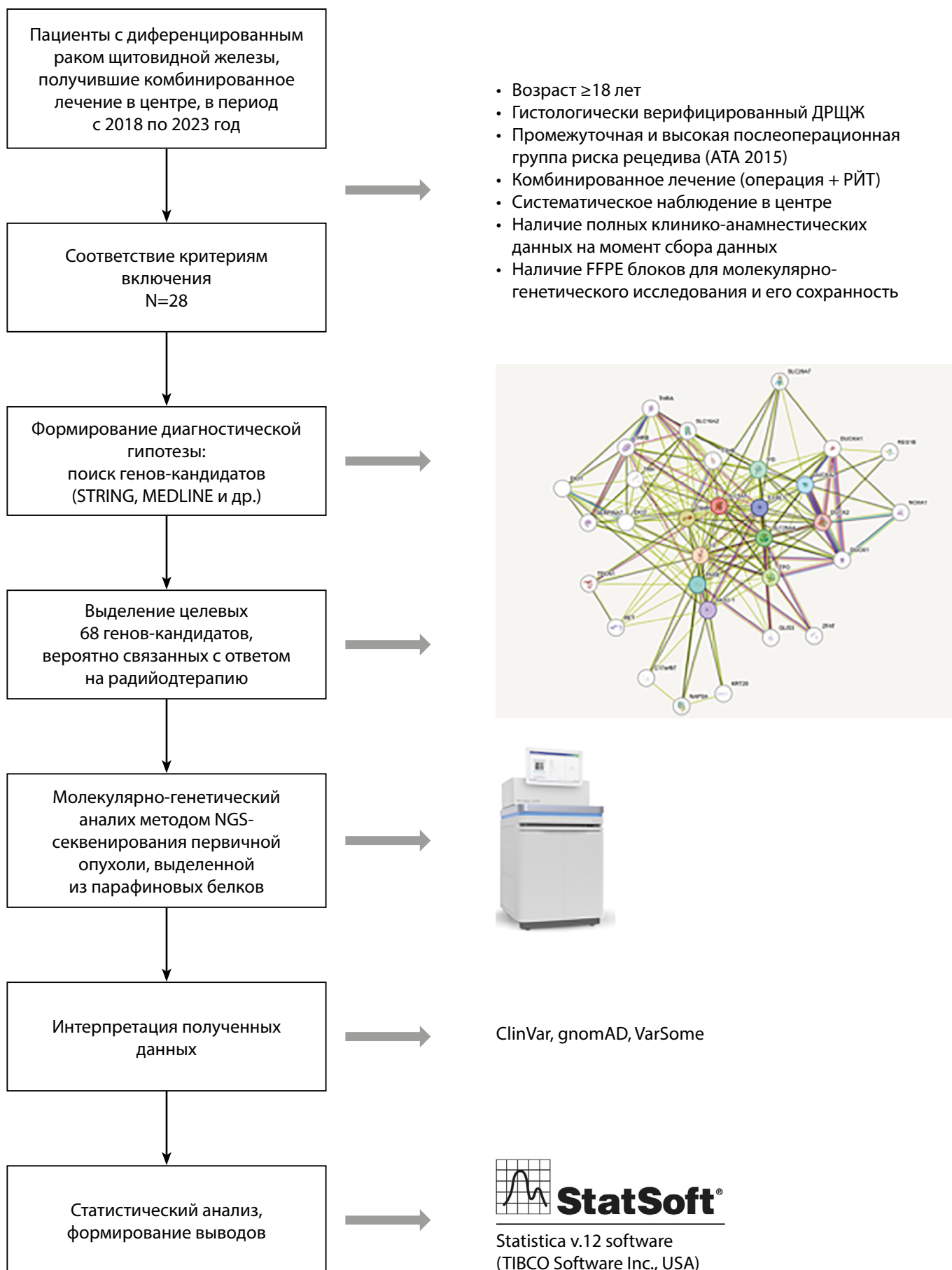


Рисунок 1. Дизайн исследования.

на момент среза данных, материал для молекулярно-генетического исследования, период наблюдения более 10–12 месяцев.

Описание методологии исследования

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетическое исследование проведено на образцах первичной опухоли, отобранных из архивных парафиновых блоков.

Геномную ДНК экстрагировали из образцов FFPE с использованием набора HiPure FFPE DNA Kit (Magen, Китай) в соответствии с инструкциями производителя. Качество ДНК оценивали спектрофотометрически на приборе NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США) по соотношениям A260/A280 и A260/A230, а также определяли концентрацию ДНК. Целостность ДНК дополнительно анализировали с использованием системы Agilent 4150 TapeStation.

Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора KAPA HyperPlus Kit (Roche) согласно протоколу производителя. Уникальные индексы (8-нуклеотидные) добавляли на этапе ПЦР до гибридизационного обогащения с использованием KAPA UDI Primers (Roche). Обогащение экзона выполняли с использованием панели VAHTS Target Capture Core Exome Panel (Vazyme). После обогащения концентрацию библиотек измеряли с помощью набора Equalbit 1x dsDNA HS Assay Kit (Vazyme), а распределение фрагментов по длине оценивали с использованием системы Agilent 4150 TapeStation.

Секвенирование проводили на платформе Illumina NovaSeq 6000 с использованием набора реагентов NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (300 циклов). Выполнялось парное секвенирование с длиной прочтения 2x150 п.о. в соответствии с инструкциями производителя.

Целевые гены-кандидаты, связанные с регуляцией натрий-иодидного симпортера и ответом на радиойодтерапию, были отобраны на основе литературных источников баз данных PubMed, MEDLINE, e-Library, доступные на русском и английском языках, в полноразмерной версии, данных базы STRING. Исходно поиск проводился по основному белку — SLC5A5 в общедоступной базе данных STRING, режим поиска — STRING interaction network; были проанализированы сопряженные с SLC5A5 гены на уровне первого, второго и третьего порядка взаимодействий; дополнительно проанализирована возможная взаимосвязь с каждым SLC5A5-сопряженным геном на уровне первого порядка. Поиск роли и функциональной активности выделенных генов проводился на основании литературных источников баз данных PubMed, MEDLINE, e-Library, в ходе поиска выделены дополнительные гены-кандидаты, наиболее вероятно сопряженные с работой натрий-иодидного симпортера, имеющие потенциальное влияние на ответ опухоли на внутритканевое облучение.

Всего выделено 68 генов-кандидатов, из которых обнаружено в блоках 51. Интерпретация выявленных мутаций с оценкой потенциальной патогенности выполнена при помощи баз данных ClinVar, gnomAD, VarSome. Все выявленные варианты были классифицированы с раз-

делением на патогенные/вероятно патогенные (P/LP), варианты неопределённого значения (VUS), а также «доброкачественные» (B) и «вероятно-доброкачественные» (LB) варианты, согласно критериям ACMG. Последние (B и LB) были исключены из финального анализа согласно целям исследования. Основное внимание было уделено патогенным/вероятно патогенным вариантам. Дополнительная оценка патогенности генов-кандидатов с неизвестным значением (VUS), в качестве научной гипотезы их влияния на НИС и ответ на РИТ, была проведена на основе литературных источников вышеперечисленных баз данных.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» МЗ РФ, выписка из протокола №16 заседания локального этического комитета от 13.09.2023 г. Заключение: научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики.

Статистический анализ

С целью обеспечения статистической корректности анализа при ограниченном размере выборки было решено объединить клинические исходы в укрупненные категории. Так, в группу «относительно благоприятных» исходов включались пациенты с ремиссией, а также пациенты без признаков клинического прогрессирования на протяжении всего периода наблюдения, включая случаи неопределенного ответа и частичного ответа при M1, что соответствует клинической практике интерпретации стабильного течения заболевания.

Описательная статистика качественных данных (номинальные и порядковые: пол, объем операции, стадия TNM, гистотип, группа риска, исход лечения и т.д.) представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Сравнение независимых групп по качественным признакам проводилось с использованием точного двустороннего критерия Фишера для таблиц 2x2 и критерия Фримана-Холтона для таблиц большей размерности. Количественные данные, такие как возраст, размер опухоли, кумулятивная активность I-131, количество мутаций, описаны с использованием медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]), в некоторых случаях использовались также минимальное и максимальное значения (Min; Max). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционной связи между количественными признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Для минимизации вероятности ложноположительных результатов, связанной с проведением множественных статистических сравнений, была применена поправка Бонферрони (p_0), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и $0,05$ интерпретировались как статистическая тенденция. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica v. 12 (TIBCO Software Inc., США). Описательная характеристика выборки перечислена в таблице 3.

Таблица 3. Описательная характеристика выборки

Признак		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)
пол	Мужской	28	6 (21%)
	Женский		22 (79%)
возраст на момент постановки диагноза, лет		28	41,5 [31; 53,5]
объем операции	TЭ	28	5 (18%)
	T+Ц		4 (14%)
	T+Ц+Б		19 (68%)
T	T1a	28	1 (4%)
	T1b		4 (14%)
	T2		6 (21%)
	T3a		6 (21%)
	T3b		4 (14%)
	T4a		7 (25%)
мультифокальность, m		28	8 (29%)
Размер опухоли, см		28	2,75 [2,0; 4,2]
N	N0	8	3 (11%)
	N1a		3 (11%)
	N1b		22 (79%)
Размер метастаза в л/у, см		24	2,15 [1,05; 3,4]
M	M0	28	16 (57%)
	M1		8 (29%)
	Mx		4 (14%)
локус M, 1-pul, 2- pul+oss	pul	8	7 (87,5%)
	pul+oss		1 (12,5%)
размер, мм (наибольшего метастаза)		7	5 [3; 11]
Гистологический подтип	Классический	28	18 (64%)
	Высококлеточный		1 (4%)
	Смешанный		3 (11%)
	Диффузно-склерозирующий		1 (4%)
	Фолликулярный		1 (4%)
	High-grade		1 (4%)
	Широкоинвазивный фолликулярный вариант		1 (4%)
	Низко-дифференцированный		1 (4%)
Солидный	1 (4%)		
АИТ		28	13 (46%)
группа риска	Промежуточная	28	7 (25%)
	Высокая		21 (75%)
Кол-во курсов РИТ	1	28	19 (68%)
	2		7 (25%)
	3		2 (7%)
МБк суммарно		28	4250 [3770; 8873,5]
операция ввиду рецидива	0	28	17 (61%)
	1		9 (32%)
	2		1 (4%)
	3		1 (4%)
РЙР		28	2 (7%)

Продолжение таблицы 3

Признак		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)
критерий РЙР	Очаги не копят на 1-й РЙТ	2	1 (50%)
	Кумулятивная активность >22,2 ГБк		1 (50%)
Исход заболевания на момент сбора информации	R	28	13 (46%)
	IR		3 (11%)
	PD		6 (21%)
	PR		2 (7%)
	BR		4 (14%)
статус по очагам (детализация только для PD)	SD	6	5 (83%)
	PR		1 (17%)
Время наблюдения, мес		28	22,5 [16; 62]
Мутационная нагрузка (количество мутаций)		28	4,5 [3; 8] Min: 1; Max: 22

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 28 пациентов, из которых большинство составили женщины — 22 пациента (79%), мужчины — 6 (21%); медиана возраста на момент постановки диагноза — 41,5 года [31; 53,5]. Согласно критериям динамической стратификации ATA, 25% пациентов отнесены к промежуточной группе, 75% — к высокой группе риска. Медиана длительности наблюдения составила 22,5 месяцев [16; 62].

По объему хирургического лечения: в 68% случаев была выполнена расширенная операция в объеме тиреоидэктомии с центральной и боковой шейной лимфодиссекцией (Т+Ц+Б). Только у 18% пациентов выполнена тиреоидэктомия без лимфодиссекции (ТЭ), и у 14% — тиреоидэктомия с центральной диссекцией (Т+Ц). Распределение пациентов по размерам и инвазии опухоли было следующим: T1a — 1 пациент (4%), T1b — 4 (14%), T2 — 6 (21%), T3a — 6 (21%), T3b — 4 (14%), T4a — 7 (25%). Таким образом, у большинства пациентов (60%) имелись признаки микро или макроскопической экстраклеточной инвазии (T3–T4), пациенты с опухолью <2 см были в меньшинстве. Медиана максимального диаметра опухоли составила 2,75 см [2,0; 4,2]. Мультифокальный рост опухоли выявлен у 8 пациентов (29%).

Наиболее распространенным гистотипом являлся классический вариант папиллярного рака (С) — 64% (18 пациентов). Реже встречались другие варианты: смешанный тип С+ТС (классический + высококлеточный) — 11%, высококлеточный (ТС), диффузно-склерозирующий (DSV), фолликулярный (FV), high-grade карцинома (HG), инвазивно-фолликулярный (IFV), низкодифференцированный (PDTC), солидный (S) — по 4%.

У подавляющего большинства пациентов (75%) выявлено поражение боковых лимфатических узлов шеи (N1b), в 11% случаев — центральных лимфоузлов (N1a) и только у 14% — не выявлено лимфогенных метастазов (N0). Медиана размера метастаза лимфатического узла составила 2,15 см [1,05; 3,4].

В 15 случаях (54%) не было выявлено отдаленных метастазов (M0), в 9 случаях (32%) клинически подтверждены отдаленные метастазы (M1), у 4 (14%) стадия оставалась неуточненной (Mx), но были биохимические

признаки (повышенный уровень ТГ или АТ к ТГ) наличия отдаленных метастазов без уточненной локализации. Основной локализацией метастазов были легкие (pul) — 87,5% от всех случаев сM1. В одном случае (12,5%) метастатическое поражение сочеталось с поражением костей (pul+oss). Медиана размера наибольшего отдаленного метастаза (n=8) составила 5 мм [3; 11]. Признаки РЙР были установлены у 2 из 9 пациентов (22%).

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в анамнезе или по данным морфологического исследования был подтвержден у 13 пациентов (46%).

Не было выявлено статистически значимого влияния АИТ на клинический исход ($p=0,309$). Частота благоприятных исходов (R) была схожей в обеих группах: 46% при наличии АИТ и 47% при его отсутствии. У пациентов с АИТ наблюдалась более высокая медиана кумулятивной дозы 131I (4800 МБк против 4100 МБк), однако различие статистически незначимо ($p=0,782$), вероятно, ввиду недостаточного объема выборки; также не отмечено существенного влияния АИТ на частоту повторных операций ($p=1,000$). Несмотря на тенденцию к большей частоте мультифокальности при наличии АИТ (38% против 20%), статистически значимой связи не выявлено ($p=0,410$).

В отношении исходов лечения: благоприятный ответ в виде ремиссии (R) достигнут у 13 пациентов (46%), биохимический неполный ответ (BR) — у 4 (14%), структурный рецидив / персистирующее заболевание со стабильным течением (пациенты с M1) (PD) — у 6 (21%), частичный ответ (PR в случае сM1) — у 2 (7%), неопределенный ответ (IR) — у 3 (11%).

Пациенты с отдаленными метастазами в большинстве случаев не прогрессировали и имели стабильное течение.

Для удобства статистического подсчета некоторые группы были объединены в 2 категории: неблагоприятные по исходу (биохимический и структурный рецидив: BR + PD), и относительно-благоприятные (ремиссия + неопределенный ответ + частичный ответ по RECIST в случае отдаленных метастазов). Критериями относительно-благоприятных случаев, включая группу с неопределенным ответом, являлось отсутствие явного прогрессирования (стойкая стабилизация заболевания) за весь период наблюдения.

Мутационная нагрузка

В ходе обзорной работы было выделено 68 генов-кандидатов, связанных с регуляцией натрий-йодного симпортера — как предикторы ответа на радиоiodотерапию в группе промежуточного и высокого риска рецидива ДРЦЖ. Среди них: *AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ARF4, AXL, BRAF, COL5A1, CRABP2, CREB3L1, CTNNB1, CYP26A1, DAPK1, DUOX2, DUOXA2, ERBB2, ERBB3, ESRRG, FOXE1, FOXP3, GLI1, GLIS3, ERBB3, HIF1A, HORMAD2, HOXA1, IDH1, IYD, KCNQ1, KCNE2, KIT, MEG3, MIR106A, MIR146B, MIR875, MTOR, NKX2-1, NOTCH3, PAX8, PTTG1IP, PDGFRA, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CD, PIGU, PPARG, PTEN, PTTG1, RAC1, RASSF1, RASSF1A, RET, SLC26A4, SLC26A7, SLC5A5, SLC6A9, SLC5A8, SMAD3, TFAP2A, TG, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TMSB4X, TP53, TPO, TSHR, USF1*. В блоках целевой группы пациентов выделены все гены, кроме: *ARF4, CREB3L1, CRABP2, MEG3, MIR106A, MIR146B, MIR875, PPARG, PTTG1, RASSF1, RASSF1A, SLC6A9, TFAP2A, TGFB3, TMSB4X, TP53, HIF1A*.

Для оценки влияния количества соматических мутаций на прогноз заболевания был проведен анализ распределения мутационной нагрузки в зависимости от типа клинического исхода.

Наибольшая медианная мутационная нагрузка была зафиксирована у пациентов с благоприятным исходом (R): 6 мутаций [4; 9], при этом максимальное значение достигало 20 мутаций. У пациентов с прогрессирующим заболеванием (PD) медиана составила 4 [2; 5], максимум — 12 мутаций. Минимальная мутационная активность наблюдалась при неопределенном ответе (IR): 2–4 мутации.

Различие в мутационной нагрузке между группами с благоприятным и условно-неблагоприятным исходом оказалось статистически незначимым ($p=0,755$), что может свидетельствовать о низкой прогностической значимости количественной мутационной нагрузки текущей панели генов в изолированном виде. Данные в некотором роде коррелируют с литературными, где общий уровень tumor-mutational burden (TMB) не имеет прямой связи с агрессивным течением ДРЦЖ, в отличие от применимости параметра, например, в случаях меланомы или рака легкого [8–10].

Анализ показал кластеризацию отдельных мутаций в определенных клинических группах, включая варианты *BRAF, PIGU, PTEN* и *TG* в группе неопределенного ответа. При этом некоторые выявленные варианты, такие как *PTEN, TG*, вероятно, являются «пассажирскими» мутациями или полиморфизмами без значимого функционального вклада в онкогенез, что может объяснять их случайное обнаружение в случаях с благоприятным исходом.

В группе биохимического и структурного рецидива — *AKT1, ALK, AXL, BRAF, COL5A1, CTNNB1, CYP26A1, DAPK1, DUOX2, ERBB2, ERBB3, ESRRG, FOXE1, FOXP3, GLI1, GLIS3, HORMAD2, HIF1A, IDH1, IYD, KCNQ1, KIT, MTOR, NKX2-1, NOTCH3, PAX8, PDGFRA, PIGU, PIK3CB, PTEN, RET, SLC26A4, SLC26A7, SLC5A5, SLC5A8, SMAD3, TGFB3, TG, TPO, TSHR*.

Однако статистически значимых различий между группами и мутационной нагрузкой не было.

В группе РИР (пациент №16, №26) встречались мутации в генах *BRAF, COL5A1, CTNNB1, DUOX2, PTEN* и *AKT1, ALK, DUOX2, ERBB2, GLI1, HORMAD2, IYD, NOTCH3, SLC5A8, SMAD3, PTEN, TSHR* соответственно.

Достоверное различие установлено при сравнении отдаленного метастазирования. В группе с BR+PD метастазы были в 50% случаев против 22% в группе IR+R+PR; при этом статус Mx (неопределенный) выявлялся только в группе с условно-неблагоприятным исходом. Различие достигло высокой статистической значимости ($p<0,001$), что подчеркивает прогностическое значение факта отдаленного метастазирования на прогноз течения заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем пилотном поисковом ретроспективном исследовании мы проанализировали молекулярно-генетический профиль 28 пациентов с ДРЦЖ промежуточной и высокой послеоперационной групп риска рецидива и сопоставили полученные генетические данные с клиническими исходами после комбинированного лечения.

Среди выделенных 68 генов-кандидатов в ходе исследования были обнаружены 51, из них — наиболее часто встречающимися были мутации в генах *BRAF, PTEN, PIGU* и *TG*; при этом *PTEN* и *TG* чаще встречались в опухолях пациентов, достигших ремиссии.

Ряд генов, выделенных в группах с резистентностью к РИТ, по данным отдельных исследований, вовлечены в регуляцию экспрессии и функциональной активности натрий-йодного симпортера и иных тиреоид-специфичных генов, ответственных за дифференцировку опухоли. Вероятно, их сочетанное выявление в конкретной когорте пациентов может играть роль в отношении прогноза заболевания, однако для однозначного утверждения требуется проведения более крупных исследований на большей выборке, с прицельной диагностикой выделенных генов-кандидатов. В отношении некоторых из верифицированных генов имеются работы о применении таргетных препаратов / наночастиц / CAR-T терапии, направленных на лечение ДРЦЖ, резистентного к стандартной схеме терапии. Более подробно интерпретация генов, выявленных в РИР-случаях, представлена в таблице 4.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что количественная «мутационная нагрузка» (число соматических вариантов в пределах исследуемой панели) не показала статистически значимой ассоциации с клиническими исходами в рамках имеющейся выборки. На данном этапе нельзя однозначно утверждать о наличии мутаций с прогностическим значением и несмотря на то, что большинство из них относились к мутациям с неопределенным значением (с англ. variant of uncertain significance — VUS), каждая из них по-отдельности может косвенно объяснить вклад в биологию резистентности опухоли, однако ряд из них требует дальнейшего молекулярного анализа на расширенной выборке.

В нашей работе было также акцентировано внимание на наличие фонового аутоиммунного тиреоидита, учитывая неоднозначные исследовательские данные о его роли в прогнозировании течения ДРЦЖ. По данным метаанализа 2024 г., сопутствующий хронологический лимфоцитарный воспалительный процесс зачастую ассоциируется с более благоприятной прогностической картиной в ДРЦЖ, что может частично объясняться более ранней диагностикой у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [36]. В нашей

Таблица 4. Обзор генов-кандидатов, участвующих в регуляции НИС, выявленных в резистентных случаях ДРЩЖ

Ген	Значимость в отношении ответа на терапию, накопление 131-И и РЙР	Источник
<i>BRAF</i>	Действие <i>BRAF</i> опосредуется активацией MAPK-сигнального пути, который отвечает за передачу сигналов с экстрацеллюлярного матрикса в интрацеллюлярное пространство, отвечая за дифференцировку тиреоцита. Его гиперактивация связана с подавлением экспрессии НИС, нарушением его транслокации на базолатеральную мембрану, развитием РЙР. Применение <i>BRAF</i> -ингибиторов может приводить к редифференцировке опухоли	[11–13]
<i>PTEN / PI3K–AKT / AKT1</i>	Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR играет ключевую роль в модуляции функциональной активности натрий-йодного симпортера (NIS, SLC5A5), регулируя процессы его гликозилирования и транслокации в плазматическую мембрану. При избытке экзогенного йода (I ⁻) активация данного пути приводит к подавлению экспрессии и функциональной активности NIS через стимуляцию инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). В то же время ингибирование PI3K/Akt/mTOR может способствовать посттрансляционной активации синтеза NIS. PTEN является положительным регулятором экспрессии НИС, потеря его функции может потенцировать активацию каскадных путей PI3K/AKT	[14–16]
<i>DUOX2</i>	<i>DUOX2</i> необходим для образования H ₂ O ₂ и стабильной органификации иона йода; его инактивация вызывает дефекты органификации (конгенит. гипотиреоз) и теоретически может приводить к эффлюксу I ⁻ из клетки, нарушению его удержания, что может снижать эффективность РЙТ	[17, 18]
<i>CTNNB1 (β-catenin / Wnt)</i>	β-катенин, независимо от классического Wnt-сигнального пути, напрямую воздействует на транскрипционный фактор НИС — PAX8, и регулирует экспрессию генов НИС, приводя к дедифференцировке клеток. Кроме того, β-катенин может активироваться через белок, индуцированный гипоксией (HIF1α). Этот механизм нарушает правильное встраивание НИС в плазматическую мембрану, препятствуя функциональному захвату йода клетками. Подавление экспрессии β-катенина, как было показано в экспериментах, способствует восстановлению мембранной локализации НИС и может потенцировать эффективность РЙТ	[19, 20]
<i>COL5A1</i>	<i>COL5A1</i> (коллаген V) оказывает влияние на микроокружение опухоли через ремоделирование внеклеточного матрикса; в ряде «омикс»-исследований и анализов экспрессии <i>COL5A1</i> , его гиперэкспрессия ассоциировалась с более частым метастазированием, худшим прогнозом и склонностью к инвазии и миграции опухолевых клеток. Действие, вероятно, связано через активацию TGF-β-сигнального пути	[21, 22]
<i>ALK</i>	<i>ALK</i> является тирозинкиназой, усиливающей сигналинг следующих патогенных путей: MAPK, JAK/STAT3, PI3K/AKT/mTOR), что приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за дифференцировку тиреоидных клеток и транспорт I ⁻ , включая <i>SLC5A5</i> , <i>FOXE1</i> , <i>DIO1</i> , <i>DUOX1/2</i> , <i>DUOXA2</i> , <i>GLIS3</i> , <i>SLC5A8</i> , и <i>TG</i> ; экспрессия <i>ALK</i> чаще отмечалась в опухолях с агрессивным течением	[23, 24]
<i>ERBB2 (HER2)</i>	В исследованиях повышенная экспрессия <i>ERBB2</i> была связана с нарушением метаболизма йода, пролиферацией, метастазированием, ангиогенезом и лекарственной устойчивостью; преимущественно через активацию HER2/MAPK-сигнальных каскадов	[25, 26]
<i>GLI1 (Hedgehog pathway)</i>	GLI family zinc finger 1 (GLI1) - выступает основным фактором транскрипции Sonic Hedgehog — сигнального пути. Его экспрессия была ассоциирована с экстраклеточной инвазией и метастазированием в лимфатические узлы. Нокдаун GLI1 способствовал увеличению эндогенной экспрессии НИС и его встраивания в мембрану, что повышало способность клеток поглощать йод. Таргетная терапия GLI1 стимулировала редифференцировку ранее йод-негативных опухолей ДРЩЖ	[27]
<i>SMAD3 / TGF-β</i>	Трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) — белок из представителей цитокинов, участвующих в дифференцировке, пролиферации и иммунном ответе клеток. Полагается, что он может оказывать репрессорное действие на экспрессию тиреоид-специфических генов (НИС, ТГ, ТПО)	[28, 29]

Ген	Значимость в отношении ответа на терапию, накопление 131-И и РЙР	Источник
<i>SLC5A8</i>	<i>SLC5A8</i> является Na ⁺ -зависимым переносчиком короткоцепочечных жирных кислот; его влияние на транспортировку I ⁻ не установлено; однако, по данным нескольких работ, наличие <i>SLC5A8</i> чаще встречалось в BRAF-мутированных опухолях, а гиперметилирование гена коррелировало с более высоким уровнем ТГ (>40 нг/мл), ФРЩЖ, и более частыми рецидивами	[30, 31]
<i>HORMAD2</i>	Метилирование гена <i>HORMAD2</i> , вероятно, связано со снижением дифференцировки опухоли и/или ее агрессивностью	[32, 33]
<i>IYD</i> (iodotyrosine deiodinase)	<i>IYD</i> вовлечен в биосинтез гормонов щитовидной железы, в том числе в рециркуляции йода; нарушения его функции теоретически влияют на метаболизм йода и время его внутриклеточного удержания тиреоцитом; косвенно может служить о степени дифференцировки клетки	[34]
<i>TSHR</i>	Роль <i>TSHR</i> связана с потенцированием захвата I ⁻ тиреоцитом. Таргетное воздействие на рТТГ потенциально может приводить к сенситизации к РЙТ и быть следующей терапевтической опцией при резистентных к стандартному лечению случаях.	[35]

когорте прямой значимой связи между АИТ и клиническим исходом не выявлено, однако наблюдаемое перераспределение случаев в сторону более благоприятных исходов среди пациентов с АИТ согласуется с опубликованными научными обзорами.

Наличие АИТ в случаях комбинированного лечения, по данным некоторых работ, может ухудшать захват йода тиреоцитом ввиду сниженной экспрессии тиреоид-специфических генов. Клинически это приводит к более высокой кумулятивной дозе 131I и большим количеством курсов РЙТ [38]. В нашей работе наблюдалась более высокая медиана кумулятивной дозы 131I, что коррелирует с работой Albano D. и др., однако различие статистически незначимо.

Несмотря на то, что роль мутации в гене *BRAFV600E* при папиллярном раке щитовидной железы хорошо документирована, на сегодняшний день сохраняется дискуссия в отношении ее клинической применимости. В некоторых работах мутация ассоциируется с активацией MAPK-пути, повышенной агрессивностью в ряде серий и ухудшением накопления 131I и эффективности лечения радиоактивным йодом у некоторых пациентов. С другой стороны, наличие мутации открывает возможности для дифференцировки опухоли и не вносит вклад в повышение риска рецидива/прогрессирования заболевания, сохраняя значимость больше на клеточном, чем на клиническом уровне. Исследование подтверждает, что фактическое наличие мутации не всегда эквивалентно функциональной инактивации гена.

Основное ограничение нашего исследования — это небольшой размер выборки ввиду редкости выбранной когорты (в особенности высокая группа риска рецидива, в том числе РЙР формы), технические сложности (трудоемкость и затратность выполнения NGS-секвенирования) и ограниченное количество публикаций по найденным мутациям, а также отсутствие сравнения с группой низкого риска. Из соображений «компенсации» недостающей группы контроля, мы также отобрали пациентов с достижением ремиссии, что может приравниваться к группе низкого риска согласно понятиям динамической стратификации [39].

Кроме того, исследование ограничивает относительно непродолжительный период наблюдения, тем не менее,

адекватный для оценки непосредственных исходов радиойодтерапии, что согласуется с данными литературы [39].

Отдельно следует обсудить влияние сочетаний молекулярных маркеров и клинических факторов. В нашем анализе наличие отдаленных метастазов (M1) оставалось сильным предиктором неблагоприятного исхода — это согласуется с общепринятой клинической практикой и литературными данными. Большая часть из этой когорты больных не достигает полного ответа на лечение, несмотря на проведение РЙТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа показывает, что при использовании выбранной нами таргет-панели абсолютное число выявленных соматических вариантов мутаций на данной когорте не являлось статистически значимым прогностическим маркером клинического исхода заболевания. Вместе с тем отдельные драйверные мутации остаются релевантными для понимания биологии заболевания, перспективы выбора терапии и дальнейших исследований. В дополнение к повсеместно принятой в клинической практике диагностики опухоли на мутацию в гене *BRAF*, в качестве прогноза в группах промежуточного и высокого риска рецидива ДРЩЖ целесообразно внести вклад в изучение таргет-панелей генов, ассоциированных с ответом на РЙТ. С целью дополнения уже существующих маркеров неблагоприятного прогноза, таких как TP53, TERT, *BRAF*, RAS-мутации и их сочетание, для комплексной оценки и прогноза течения заболевания, поиска дополнительных терапевтических опций целесообразно расширение поиска генов-кандидатов, включая исследованных в данной работе. Отдельного внимания могут потребовать гены, выделенные в РЙР группе: *BRAF*, *COL5A1*, *CTNNB1*, *DUOX2*, *AKT1*, *ALK*, *DUOX2*, *ERBB2*, *GLI1*, *HORMAD2*, *IYD*, *NOTCH3*, *SLC5A8*, *SMAD3*, *TSHR*.

Практическое значение использования панели генов может быть диагностический поиск на предмет новой молекулярно-обоснованной таргетной терапии. Данный подход является более приоритетным в отношении неспецифической терапии, направленной на ингибирование факторов ангиогенеза (мультикиназные ингибиторы). Приоритет агностической терапии отражен

в обновленных рекомендациях ATA 2025 г., что делает данное направление актуальным.

Для получения клинически воспроизводимых маркеров прогноза и ответа на РИТ, а также развития персонализированного подхода в лечении, необходимы более широкие геномные исследования, включая использование омиксных технологий и транскриптомного анализа в отношении выявленных в ходе работы генов на большей выборке пациентов.

Стоит отметить, что данная работа является промежуточным шагом в фундаментальном изучении молекулярных механизмов радиойодрезистентности, в первую очередь в группе пациентов высокого риска рецидива, а текущие данные следует интерпретировать с осторожностью ввиду вышеупомянутых ограничений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (№ НИОКТР 123021300097-0).

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74:2913-21. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. *World J Surg.* 2018;42:615-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4479-z>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- do Prado Padovani R, Duarte FB, Nascimento C. Current practice in intermediate risk differentiated thyroid cancer – a review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25:95–108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09852-y>
- Alzahrani AS. Clinical use of Molecular Data in Thyroid Nodules and Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(11):2759-2771. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad282>
- Calafato G, Di Paola FJ, De Leo A, et al. Somatic genetic alterations in the development and progression in thyroid tumors of follicular cells. *Eur Thyroid J.* 2025;14(5):e250104. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-25-0104>
- Ghossein RA, Scholfeld DW, Qin H, Shaha AR, Ganly I, Xu B. High-Grade Papillary Thyroid Carcinoma, Diffuse Sclerosing Subtype: A Series of 18 Cases Detailing the Pathologic Features, Potential for Misdiagnosis, and Aggressive Clinical Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2025;49(5):481-489. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002371>
- Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2025109. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25109>
- Valero C, Lee M, Hoen D, et al. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nat Genet.* 2021;53(1):11-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00752-4>
- Chen Z, Wang W, Xu J, et al. Tumor mutation burden-assisted risk stratification for papillary thyroid cancer. *Endocrine.* 2022;78(2):296-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03154-0>
- Oh JM, Ahn BC. 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):6251-6277. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.57689>
- Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(3):405-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9235-2>
- Jafri S, Yaqub A. Redifferentiation of BRAF V600E-Mutated Radioiodine Refractory Metastatic Papillary Thyroid Cancer After Treatment With Dabrafenib and Trametinib. *Cureus.* 2021;13(8):e17488. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.17488>
- Kogai T, Sajid-Crockett S, Newmarch LS, Liu YY, Brent GA. Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells [published correction appears in *J Endocrinol.* 2008 Dec;199(3):500]. *J Endocrinol.* 2008;199(2):243-252. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-08-033>
- Feng F, Yehia L, Ni Y, Chang YS, Jhiang SM, Eng C. A Nonpump Function of Sodium Iodide Symporter in Thyroid Cancer via Cross-talk with PTEN Signaling. *Cancer Res.* 2018;78(21):6121-6133. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1954>
- Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel).* 2019;11(9):1382. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11091382>
- Hingorani M, Spitzweg C, Vassaux G, et al. The biology of the sodium iodide symporter and its potential for targeted gene delivery. *Curr Cancer Drug Targets.* 2010;10(2):242-267. doi: <https://doi.org/10.2174/156800910791054194>
- Baz-Redón N, Antolín M, Clemente M, et al. Patients with Thyroid Dysmorphogenesis and *DUOX2* Variants: Molecular and Clinical Description and Genotype-Phenotype Correlation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8473. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25158473>
- Sastre-Perona A, Santisteban P. Wnt-independent role of β -catenin in thyroid cell proliferation and differentiation. *Mol Endocrinol.* 2014;28(5):681-95. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2013-1377>
- Lan L, Basourakos S, Cui D, Zuo X, Deng W, Huo L, Chen L, Zhang G, Deng L, Shi B, Luo Y. Inhibiting β -catenin expression promotes efficiency of radioiodine treatment in aggressive follicular thyroid cancer cells probably through mediating NIS localization. *Oncol Rep.* 2017;37(1):426-434. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2016.5228>
- Meng K, Hu X, Zheng G, et al. Identification of prognostic biomarkers for papillary thyroid carcinoma by a weighted gene co-expression network analysis. *Cancer Med.* 2022;11(9):2006-2019. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.4602>
- Zhu H, Hu X, Feng S, et al. The Hypoxia-Related Gene *COL5A1* Is a Prognostic and Immunological Biomarker for Multiple Human Tumors. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:6419695. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6419695>
- Nikitski AV, Condello V, Divakaran SS, Nikiforov YE. Inhibition of ALK-Signaling Overcomes STRN-ALK-Induced Downregulation of the Sodium Iodine Symporter and Restores Radioiodine Uptake in Thyroid Cells. *Thyroid.* 2023;33(4):464-473. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0533>
- Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN, Kaya C, Yip L, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(11):803-814. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0325>
- Jin Y, Qiu X, He Z, Wang J, Sa R, Chen L. ERBB2 as a prognostic biomarker correlates with immune infiltrates in papillary thyroid cancer. *Front Genet.* 2022;13:966365. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.966365>

26. Sa R, Liang R, Qiu X, He Z, Liu Z, Chen L. IGF2BP2-dependent activation of ERBB2 signaling contributes to acquired resistance to tyrosine kinase inhibitor in differentiation therapy of radioiodine-refractory papillary thyroid cancer. *Cancer Lett.* 2022;527:10-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.005>
27. Oh JM, Rajendran RL, Gangadaran P, Hong CM, Jeong JH, Lee J, Ahn BC. Targeting GLI1 Transcription Factor for Restoring Iodine Avidity with Redifferentiation in Radioactive-Iodine Refractory Thyroid Cancers. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1782. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14071782>
28. Romitti M, Eski SE, Fonseca BF, Gillotay P, Singh SP, Costagliola S. Single-Cell Trajectory Inference Guided Enhancement of Thyroid Maturation *In Vitro* Using TGF- β Inhibition. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:657195. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.657195>
29. Costamagna E, García B, Santisteban P. The functional interaction between the paired domain transcription factor Pax8 and Smad3 is involved in transforming growth factor- β repression of the sodium/iodide symporter gene. *J Biol Chem.* 2004;279(5):3439-3446. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M307138200>
30. Yang Y, Liao C, Yang Q, Li Y, Tang Y, Xu B. Role of hypermethylated SLC5A8 in follicular thyroid cancer diagnosis and prognosis prediction. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):367. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03240-1>
31. Porra V, Ferraro-Peyret C, Durand C, et al. Silencing of the tumor suppressor gene SLC5A8 is associated with BRAF mutations in classical papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3028-3035. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1394>
32. Lin Q, Hou S, Guan F, Lin C. HORMAD2 methylation-mediated epigenetic regulation of gene expression in thyroid cancer. *J Cell Mol Med.* 2018;22(10):4640-4652. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13680>
33. Boufraquech M, Nilubol N. Multi-omics Signatures and Translational Potential to Improve Thyroid Cancer Patient Outcome. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1988. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11121988>
34. McGoron AJ, Garcia JM, Uluvar B, Gulec SA. Thyroid differentiation profile for differentiated thyroid cancer. *Endocr Oncol.* 2025;5(1):e240072. doi: <https://doi.org/10.1530/EO-24-0072>
35. Xu S, Peng Y, Li X, et al. TSHR in thyroid cancer: bridging biological insights to targeted strategies. *Eur Thyroid J.* 2025;14(4):e240369. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-24-0369>
36. Yang I, Yu JM, Chung HS, et al. Hashimoto Thyroiditis and Mortality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: The National Epidemiologic Survey of Thyroid Cancer in Korea and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(1):140-151. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1748>
37. Popławska-Kita A, Telejko B, Siewko K, et al. Decreased Expression of Thyroglobulin and Sodium Iodide Symporter Genes in Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:690704. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/690704>
38. Albano D, Dondi F, Zilioli V, et al. The role of Hashimoto thyroiditis in predicting radioiodine ablation efficacy and prognosis of low to intermediate risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(10):1089-1099. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01644-1>
39. Cuéllar DI, De Los Reyes A, Llamas-Olier A. Modified dynamic risk stratification system further predicts individual outcome in patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):242-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.03.003>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна**, аспирант [Maria V. Reinberg, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; eLibrary SPIN: 7959-9623; e-mail: mreinberg911@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Матросова Алина Антоновна [Alina A. Matrosova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9875-4541>;

eLibrary SPIN: 4590-5935; e-mail: matrosova.alina@endocrincentr.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: Abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Магомедов Хамзат Хаджимурадович [Khamzat K. Magomedov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7243-2091>;

e-mail: hamzat1008@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, Corresponding

Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>;

eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.11.2025. Рукопись одобрена: 13.01.2026. Received: 10.11.2025. Accepted: 13.01.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Бондаренко Е.В., Першина-Милютин А.П., Матросова А.А., Абдулхабилова Ф.М., Магомедов Х.Х., Трошина Е.А. Молекулярно-генетический профиль пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы промежуточной и высокой послеоперационной группы риска рецидива // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2025. — Т. 21. — №3. — С. 4–15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12838>

TO CITE THIS ARTICLE:

Reinberg MV, Slashchuk KYu, Bondarenko EV, Pershina-Milyutina AP, Matrosova AA, Abdulkhabirova FM, Magomedov KhKh, Troshina EA. Molecular Genetic Profile of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Belonging to the Intermediate and High Postoperative Risk Groups for Recurrence. *Clinical and experimental thyroidology.* 2025;21(3):4–15. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12838>