

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ЧТО НОВОГО?



© Е.А. Трошина¹, М.А. Терехова², Р.Р. Ахматова^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Известно, что щитовидная железа (ЩЖ) из всех органов эндокринной системы чаще всего подвергается аутоиммунным поражениям за счет особенностей эмбриогенеза, в связи с чем зоной интересов исследователей из всех стран мирового сообщества является изучение аутоиммунных звеньев патогенеза рака щитовидной железы. Познание очевидно возможных взаимовлияний молекулярно-генетических, гормональных, иммунных факторов, лежащих в основе развития и прогрессирования эндокринных опухолей, в первую очередь рака ЩЖ, исключительно важно для создания и применения инновационных методов лечения в онкоэндокринологии. Сегодня дискуссионным остается вопрос о том, считать ли аутоиммунные заболевания потенциальной причиной онкологических процессов или, напротив, в ряде случаев рассматривать их в качестве протективных состояний при некоторых видах злокачественных опухолей. В частности, интересной моделью для изучения этих сложных взаимоотношений являются аутоиммунные тиреопатии и папиллярный рак ЩЖ. Целью данной статьи являются обсуждение накопленного опыта, рассмотрение обзора литературы, посвященного изучению иммунологических аспектов в патогенезе папиллярного рака ЩЖ, переосмысление полученного материала и формирование вывода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; папиллярный рак щитовидной железы; аутоиммунные тиреопатии; интерлейкин; сигнальные пути.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PAPILLARY THYROID CANCER. WHAT'S NEW?

© Ekaterina A. Troshina*, Maria A. Terekhova², Ravid R. Akhmatova^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Studying of the common links of pathogenesis of endocrine, autoimmune and oncological diseases is the area of interest of researchers from all countries of the world. Comprehension of artificially created mutual influences of molecular-genetic, immune factors that underlie the development and progression of endocrine tumors, primarily thyroid cancer, is important for creation and application of innovative treatment methods in oncoendocrinology.

Today, the question of considering autoimmune diseases as a potential cause of oncological processes or on the contrary to consider them as protective conditions in some types of malignant tumors, remains controversial.

In particular, autoimmune thyropathies and papillary thyroid cancer is an interesting model for studying these complex relationships. The purpose of this article is to discuss accumulated experience, review the literature devoted to the study of immunological aspects in the pathogenesis of papillary thyroid cancer, reconsider obtained material and form a conclusion.

KEYWORDS: Thyroid; papillary thyroid carcinoma; thyroid autoimmunity; interleukin; signalling pathway.

ВВЕДЕНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ЩЖ) составляет 90–95% всех случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), имеет низкий потенциал опухолевой агрессии, благоприятный прогноз, 10-летняя выживаемость при котором составляет более 90%, а отдаленные метастазы при данном виде РЩЖ встречаются крайне редко; в структуре узловых образований РЩЖ составляет 5% [1].

Известно, что ЩЖ значительно подвержена аутоиммунным атакам за счет наличия в клетках ЩЖ тиреоглобулина (ТГ), самого распространенного белка ЩЖ, и тиреопероксидазы (ТПО), которые в совокупности представляют собой антигены-мишени для аутореактив-

ных Т-клеток [2]. В случае нарушения иммунорегуляции в сочетании с органической дисфункцией развиваются аутоиммунные заболевания ЩЖ. Органическая дисфункция является следствием антигенспецифической атаки, дополняемой недостаточной супрессией (и, следовательно, активацией) лимфоцитов, действие которых направлено на антиген на клетках-мишенях — тиреоцитах, а также в сочетании с выработкой различных цитокинов (например, интерферона гамма (ИФН-γ)), воздействующих на клетки-мишени с близкого расстояния. Определенно, антиген должен присутствовать и должен быть презентируван Т-лимфоцитам. В случае нарушения по каким-либо причинам баланса в механизме иммунной толерантности могут развиваться не только аутоиммунные, но и онкологические заболевания [3].

ПАТОГЕНЕЗ

Казалось бы, иммунная система способна распознавать собственные и чужие антигены, предотвращая аутоиммунные процессы, однако злокачественные новообразования в ЩЖ, в частности папиллярный рак ЩЖ (ПРЩЖ), могут возникать из-за механизма «ускользания» от иммунного надзора по следующим механизмам:

1. повышенный уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), которые снижают пролиферацию и нарушают функцию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток за счет снижения экспрессии CD127;
2. синтез на опухолевых клетках иммунорегуляторных молекул HLA-G (молекула HLA класса I, которая подавляет цитолитическую активность NK-клеток), B7H1 (связывание клеток иммунной системы с рецептором B7H1 приводит к апоптозу клеток), FasL (запускает апоптоз иммунорегуляторных молекул). Совокупность этих механизмов позволяет подавлять иммунную систему на уровне антигенпрезентирующих клеток, CD4⁺ Т-хелперных клеток, CD8⁺ Т-клеток и В-клеток, способствуя развитию и росту опухолевого узла, несмотря на иммунный ответ [2].

ЧТО ИЗВЕСТНО НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Известно, что, помимо заболеваний, строго соответствующих критериям «аутоиммунные заболевания ЩЖ», выделяют и целый ряд других (подострый тиреоидит, нетоксический узловый зоб и ПРЩЖ), в патогенез которых вовлечены вторичные иммунологические механизмы.

Результаты многих молекулярных исследований показывают, что перестановки RET/PTC имеют место в 3–60% случаев при ПРЩЖ. О роли RET/PTC в качестве связующего звена между ПРЩЖ и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) существует несколько гипотез. Согласно первой из них, онкогены, ответственные за неопластические трансформации клеток, создают воспалительную протуморогенную микросреду. Borrello и соавт. продемонстрировали, что онкоген RET/PTC1, экспрессируемый в изначально нормальных тироцитах человека, стимулирует экспрессию обширного набора генов, участвующих в процессах воспаления и опухолевой инвазии, включая хемокины (CCL2, CCL20, CXCL8 и CXCL12), рецепторы хемокинов (CXCR4), цитокины (интерлейкин 1В (ИЛ-1В)), колониестимулирующий фактор 1 (КСФ-1), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)), матрикс-деградирующие ферменты (металлопротеазы, активатор плазминогена урокиназного типа и его рецептор), а также молекулы клеточной адгезии [4].

Особенностью опухолевых клеток является способность к прогрессивному и неограниченному росту. В основе этого лежит взаимодействие между опухолевыми клетками, элементами стромы, регуляторными сигналами, а также с неизмененными тканями, которые окружают опухолевый очаг. При межклеточном взаимодействии изменяются адгезивные свойства опухолевых клеток, благодаря чему имеется возможность взаимодействия «клетка–клетка» и «клетка–матрикс», также происходит модификация интегриновых рецепторов, нарушается синтез компонентов внеклеточного матрикса [5].

В настоящее время известно несколько семейств адгезивных молекул: интегрины — гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы; адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов; селектины, участвующие в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам; кадгерины — кальцийзависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки; хоминговые рецепторы — молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань. Было продемонстрировано, что в 90% случаев ПРЩЖ на поверхности тироцита расположены молекулы гликопротеина CD44, которые являются семейством мембранных поверхностных протеогликанов и гликопротеинов, которые обеспечивают адгезию клеток, активацию лимфоцитов и, вследствие этого, прогрессивный рост опухоли и ее метастазирование. Молекулы CD44 участвуют в процессах клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, увеличивают лимфоцитарную активность, клеточную миграцию и способствуют привлечению лимфоцитов в лимфатические узлы [6].

Известно влияние цитокинов на течение онкологического процесса: ИЛ-1 и ИЛ-8 в физиологической концентрации имеют рост-стимулирующий эффект, а трансформирующий фактор роста бета подавляет функцию тиреоидных клеток. В данном контексте было показано, что RET/PTC3-тиреоциты в больших количествах экспрессируют провоспалительные цитокины и белки, участвующие в иммунном ответе, что говорит о том, что онкопротеины RET/PTC могут быть напрямую задействованы в ранней модуляции иммунного ответа и являться причиной возникновения хронического тиреоидита, наблюдаемого в 20–50% случаев при ПРЩЖ. Кроме того, исследования экспрессии генов на клеточных системах показали, что не только RET/PTC, но также белки RAS и BRAF, которые относятся к сигнальному пути RET-PTC/RAS/BRAF/ERK, мутации которых отмечаются при фолликулярном и ПРЩЖ, способны индуцировать усиление экспрессии хемокинов, что, в свою очередь, может способствовать пролиферации, выживаемости и миграции опухолевых клеток [7].

Вторая гипотеза состоит в том, что воспаление само по себе может содействовать перестановке RET/PTC через выработку свободных радикалов, секрецию цитокинов, клеточную пролиферацию и другие связанные с воспалением явления, которые могут благоприятствовать перестройке фолликулярных клеток. На роль связующего звена между РЩЖ и АИТ предлагаются и другие изменения генов. Так, Svaton и соавт. показали, что экспрессия белка p63 — физиологического регулятора фенотипа стволовых клеток в сквамозном эпителии — распространенное явление при ПРЩЖ и АИТ, т.е. экспрессия p63 может выступать в качестве потенциального патобиологического связующего звена между этими двумя заболеваниями [8].

Многие исследователи отмечают, что АИТ сопряжен с ВДРЩЖ (высокодифференцированным РЩЖ). При этом сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (РВК/Akt) играет важнейшую роль в регулировании баланса между жизнестойкостью клеток, апоптозом и воспалительной реакцией через активацию хемокиновых рецепторов и стимулирование миграции лейкоцитов. В ткани ЩЖ при АИТ и при ПРЩЖ наблюдается более высокая экспрессия p-Akt, Akt1 и Akt2, чем в нормальной

ткани ЩЖ, что указывает на вовлеченность PI3K/Akt в развитие обоих этих заболеваний [9].

Известно, что при опухолевой трансформации любого органа возникает нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла. Общим молекулярным изменением для любой опухоли является повышенная экспрессия онкогенов семейства RAS, нарушение физиологической супрессивной функции генов-супрессоров роста опухоли, большое количество протеогликанов, негативно влияющих на процессы пролиферации. При увеличении чувствительности тиреоидных клеток к тиреотропному гормону (ТТГ) на фоне дефицита йода увеличивается содержание внутриклеточных посредников взаимодействия ТТГ с рецептором при помощи аденилатциклазной системы: циклического АМФ (цАМФ) и кальция, что приводит к повышенной чувствительности к стимулирующему действию ТТГ тиреоцитов. В свою очередь, повышенный уровень ТТГ лежит в основе связи между ПРЩЖ и АИТ, являясь основным фактором роста тиреоцитов. Множество исследований продемонстрировало тесную взаимосвязь между уровнем ТТГ в сыворотке крови и риском развития рака ЩЖ, причем эта связь была подтверждена для повышающихся уровней ТТГ, которые, тем не менее, соответствуют диапазону нормы, что характерно и для условий, создающихся при хроническом дефиците йода в питании. Считается, что для индивидуумов, являющихся носителями антител к ткани ЩЖ, испытывающих хронический дефицит йода, увеличение количества антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) играет протективную роль в отношении развития ПРЩЖ, тогда как антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) могут являться фактором риска ПРЩЖ. Кроме того, обсуждая разные мнения исследователей относительно существующей взаимосвязи между аутоиммунными тиреопатиями и РЩЖ, нужно принимать во внимание наличие разных эпитопных составов АТ-ТГ, а также прочие механизмы, лежащие в основе лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ [10].

И для ПРЩЖ, и для аутоиммунных тиреопатий характерна сильная лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ. При АИТ дендритные клетки (ДК) первыми инфильтрируют железу, за ними следуют лейкоциты. ДК также практически всегда обнаруживаются при ПРЩЖ либо изолированно, либо совместно с опухолевыми клетками. Считается, что ДК играют центральную роль в аутоиммунных и неопластических заболеваниях ЩЖ. Можно выделить два типа ДК: плазмцитоидные, регулирующие выработку и функционирование Т-клеток, и миелоидные, основная функция которых заключается в стимулировании функционирования Т-хелперов и индуцировании секреции ИЛ-12 и ИЛ-23. Увеличение количества ДК в инфильтратах ЩЖ регистрируется при всех основных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, причем выявляются как зрелые ДК, локализованные в соединительной ткани, так и незрелые ДК, группирующиеся вокруг фолликулов ЩЖ. Установлено, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями показатели концентрации субпопуляций ДК в периферической крови значительно ниже, чем у здоровых людей, а сами ДК характеризуются повышенной выработкой ИНФа в условиях *in vitro* под воздействием стимуляции. В отличие от периферических плазмцитоидных ДК, ДК ЩЖ демонстрируют более высокую экспрессию Fas-лиганда [11, 12].

Согласно некоторым утверждениям, молекулы, вызывающие хроническое воспаление, могут играть первостепенную роль в индуцировании и развитии опухолей, следовательно, можно считать, что ДК участвуют в развитии РЩЖ. При ПРЩЖ ДК характеризуются четким распределением в опухоли: незрелые клетки, как правило, локализуются внутри узлов ПРЩЖ, тогда как зрелые — вокруг опухоли. Спорным по-прежнему остается вопрос, свидетельствует ли присутствие ДК о благоприятном или неблагоприятном прогнозе РЩЖ. Считается, что при ПРЩЖ ДК не выполняют защитной функции, но могут участвовать в процессе «ускользания» опухоли от иммунного ответа. Таким образом, ДК определенно оказываются вовлеченными в патогенез ПРЩЖ, однако их роль и прогностическая значимость все еще требуют выяснения.

Хроническая лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ значительно чаще регистрируется у пациентов с ПРЩЖ, чем у лиц, имеющих узловой коллоидный зоб. Присутствие лимфоцитов может трактоваться либо как активный иммунный ответ организма, либо как сопутствующее явление. Kim и соавт. сделали вывод о том, что лимфоцитарная инфильтрация является предиктором низкой частоты случаев распространения опухоли за пределы ЩЖ и метастазирования, независимо от статуса мутации BRAF [13]. Однако среди пациентов с РЩЖ и сопутствующей лимфоцитарной инфильтрацией чаще выявлялись многоочаговые поражения. Данные же Iliadou и соавт. показали, что у детей с лимфоцитарной инфильтрацией и РЩЖ чаще имела место его семейная форма [14].

Поскольку ПРЩЖ и АИТ могут протекать одновременно, было выдвинуто предположение, что неоплазия может индуцироваться аутоиммунным воспалением, при этом пациенты с длительным анамнезом АИТ входят в группу высокого риска развития рака. Эта гипотеза была подтверждена рядом наблюдений, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов со свойствами факторов роста (т.е. ИЛ-17, ИНФ-γ и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α)) характерна для АИТ. Более того, клетки ЩЖ содержат перекись водорода (H₂O₂), одну из естественных активных форм кислорода, способную индуцировать повреждение ДНК. Воспаление может быть причиной дисбаланса между нейтрализованной и не нейтрализованной H₂O₂, подтверждая гипотезу о зависимости РЩЖ от воспаления, индуцированного активными формами кислорода, и объясняя тот факт, что «менее деструктивный тиреоидит» (сопровождающийся нормальным функционированием ЩЖ или субклиническим гипотиреозом) связан с более высоким риском развития РЩЖ, чем тиреоидит с выраженной деструкцией.

Поскольку инфильтрация иммунными клетками при РЩЖ ассоциируется с более благоприятным прогнозом, можно предполагать, что все-таки существует определенный противоопухолевый иммунный ответ. Это предположение может подтверждаться также наблюдением, что в периферической крови пациентов с РЩЖ обнаруживается примерно двойная концентрация антител к ТГ и ТПО по сравнению с общей популяцией [15].

Любопытно, что противоопухолевый иммунный ответ изучают и в контексте фетального микрохимеризма. Так, наличие клеток двух разных людей в одном организме обозначается термином «микрохимеризм»; данное

явление преимущественно имеет место при беременности. Переход клеток плода к матери и называется «фетальным микрохимеризмом». Cirello и соавт. выявили фетальный микрохимеризм у 47,5% женщин с ПРЩЖ, в предыдущую беременность вынашивавших мальчиков, причем микрохимеризм был в большей степени представлен в опухолевой ткани, а не в нормальных срезах. Интересен тот факт, что фетальный микрохимеризм в опухолевых и нормальных тканях экспрессировал тиреоглобулин. Наконец, авторами было выполнено окрашивание клеток Tg⁺ и CD45⁺ на главный комплекс гистосовместимости II (ГКГСИ), являющийся маркером антигенпрезентирующих клеток, с целью выявления их функций. Результаты для мужских клеток Tg⁺ и CD45⁺ по антигену МНСII были отрицательными, на основании чего авторами был сделан вывод о том, что мужские клетки Tg⁺/МНСII могут играть определенную роль в восстановлении тканей, а мужские клетки CD45⁺/МНСII могут выступать в качестве естественных клеток-киллеров и инициировать цитотоксическую реакцию в ответ на материнские злокачественные клетки, что указывает на защитную функцию микрохимеризма при РЩЖ.

Тем не менее авторы подчеркивают, что нельзя исключать возможность индуцирующей роли фетального микрохимеризма в патогенезе РЩЖ, поскольку мужские клетки CD45⁺/МНСII могут, наоборот, оказаться опухоль-ассоциированными макрофагами, плотность которых считается маркером снижения выживаемости при РЩЖ [15–17].

Исходя из вышесказанного, иммунная система в ряде случаев способствует прогрессивному течению опухолевого процесса в большинстве случаев из-за нарушения баланса цитокиновых молекул. Примером тому является дисфункция клеточного звена иммунитета при ПРЩЖ, связанная с нарушением функции «регуляторных» цитокинов, оказывающих протоонкогенное или антионкогенное действие, в частности, ПРЩЖ ассоциирован с выраженным увеличением содержания в крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, -6, ФНО-α.

Исследование Зяблова Е.В. и соавт. посвящено роли цитокинов в патогенезе РЩЖ. Авторы показали, что повышение продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 потенцирует метастазирование опухоли путем стимуляции ангиогенеза в области неоплазии, увеличения синтеза ростовых факторов и активации иммунологических механизмов защиты против опухолевых клеток. Кроме того, ИЛ-1 снижает экспрессию на поверхности клеток антигенов ГКГСИ, что препятствует реализации противоопухолевого иммунитета. А ФНО-α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток. Однако несмотря на то, что на всех клетках обнаруживается ФНО-α-рецептор, только опухолевые клетки связываются с ФНО-α и разрушаются. Есть взаимосвязь между высокими концентрациями ФНО-α у больных при распространенных злокачественных опухолях, что является проявлением защитной реакции иммунной системы, но в большинстве случаев повышение концентрации ФНО-α приводит к его полимеризации и снижению противоопухолевого эффекта [18]. Так, Zhang P. и соавт. предлагают рассматривать ИЛ-34 — недавно открытый провоспалительный цитокин — как потенциальную мишень для терапии. ИЛ-34 является важным регулятором при различных типах опухолей. При изучении экспрессии

ИЛ-34 в образцах сыворотки и тканей пациентов с ПРЩЖ было выявлено, что ИЛ-34 значительно повышается у пациентов с ПРЩЖ, способствует пролиферации и подавляет апоптоз в клетках опухоли [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нобелевская премия в области медицины, полученная в 2018 г. иммунологами Джеймсом А. Эллисоном и Тасуку Хондзе за исследования иммунотерапии рака, не только стала итогом многолетних исследований иммунобиологии опухолей, но, по сути, дала «зеленый свет» применению в клинической практике принципиально инновационного метода терапии рака. Сегодня иммуно- и таргетная терапия применяются в первую очередь у пациентов с агрессивными опухолями, у тех, кому не помогают прочие методы лечения, в том числе классическая химиотерапия. Становится очевидным, что будущее в лечении онкологических заболеваний — за использованием комбинаций иммунопрепаратов, в результате чего ряд антител будут активировать иммунную систему, ряд антител — влиять на большую уязвимость для терапии самих опухолевых клеток, изменять биологические свойства опухоли. Пока не все виды рака можно лечить этими методами, но активные исследования в этой области продолжаются, и существует большая вероятность распространения иммунотерапии на все локализации рака, в том числе на РЩЖ.

Не секрет, что, несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение вероятной функциональной взаимосвязи между иммунной системой и развитием РЩЖ, на сегодняшний день остается множество нерешенных вопросов.

Однако нам уже стало известно, что опухолевая трансформация тиреоцитов может индуцироваться аутоиммунным воспалением в рамках АИТ, а пациенты с РЩЖ имеют в крови высокие титры антител к ТПО и ТГ по сравнению с общей популяцией, поэтому пациенты с длительным анамнезом АИТ входят в группу риска развития ПРЩЖ.

Стали известны не только генетические аспекты ВДРЩЖ (мутации в системе сигнальных путей RET-PTC/RAS/BRAF/ERK), но и некоторые аутоиммунные аспекты ПРЩЖ, в частности, цитокиновые молекулы: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, которые обнаруживаются в высоких концентрациях у пациентов с ПРЩЖ и снижают противоопухолевый ответ, стимулируют ангиогенез, тем самым потенцируя метастазирование опухоли. А недавно открытый цитокин ИЛ-34, который также значительно повышается в крови у пациентов с ПРЩЖ, способствует пролиферации опухолевых клеток и подавляет процессы их апоптоза.

Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что исследования цитокинов и их свойств могут стать основанием для разработки лекарственных препаратов, эффективных в отношении ПРЩЖ, а сами цитокины могут стать мощной терапевтической мишенью для лечения ПРЩЖ. Это только начало пути для поиска и расшифровки биологических механизмов данного процесса, безусловно, это приведет к расширению спектра таргетных мишеней для иммунотерапии, в том числе РЩЖ, представляющего собой уникальную модель клеточной пролиферации и являющегося самым частым эндокринным онкологическим заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках Государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения». Рег. № АААА-А20-120011790180-4.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Качко В.А. Клинические, иммунологические и генетические факторы прогноза высокодифференцированного рака щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2019. [Kachko VA. Klinicheskie, immunologicheskie i geneticheskie faktory prognoza vysokodifferencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy. [dissertation]. Moskva; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/klinicheskie-immunologicheskie-i-geneticheskie-faktory-prognoza>.
2. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(12):656-664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.09.001>
3. Nagayama Y. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer — The Pathogenic Connection: A 2018 Update. *Horm Metab Res.* 2018;50(12):922-931. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0648-4593>
4. Borrello I, Imus PH. BCMA CART cells: the winding path to success. *J Clin Invest.* 2019;129(6):2175-2177. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI128372>
5. Giannini R, Moretti S, Ugolini C, et al. Immune Profiling of Thyroid Carcinomas Suggests the Existence of Two Major Phenotypes: An ATC-Like and a PDTC-Like. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3557-3575. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01167>
6. Han SA, Jang JH, Won KY, et al. Prognostic value of putative cancer stem cell markers (CD24, CD44, CD133, and ALDH1) in human papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2017;213(8):956-963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.05.002>
7. Xi C, Zhang GQ, Sun ZK, et al. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice. *Front Immunol.* 2020;11:1124. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01124>
8. Svaton M, Fiala O, Krakorova G, et al. Thyroid transcription factor 1 and p63 expression is associated with survival outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Oncol Lett.* 2020;20(2):1376-1382. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11663>
9. Yang X, Sun J, Han J, et al. Iodine promotes thyroid cancer development via SPANXA1 through the PI3K/AKT signalling pathway. *Oncol Lett.* 2019;18(1):637-644. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10391>
10. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4413. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20184413>
11. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA. Autoimmunnyy poliglanduljarnyy sindrom vzroslykh. — М.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
12. Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(6):601-614. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0074>
13. Kim EY, Kim WB, Chung JH, et al. Tertiary Care Experience of Sorafenib in the Treatment of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Korean Multicenter Study. *Thyroid.* 2018;28(3):340-348. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0356>
14. O'Brien JM. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-84. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(2):167-168. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(00\)00165-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(00)00165-x)
15. Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):523-531. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0532>
16. Cirello V, Fugazzola L. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(8):1697-1704. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2110-3>
17. Cirello V, Fugazzola L. Positive effect of fetal cell microchimerism on tumor presentation and outcome in papillary thyroid cancer. *Chimerism.* 2014;5(3-4):106-108. doi: <https://doi.org/10.1080/19381956.2015.1107254>
18. Яблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2016. — № 3. — С. 37-61. [Zyablov EV, Chesnokov NP, Barsukov VYu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2016;3:37-61 (in Russ.)].
19. Zhang P, Zhang H, Dong W, et al. IL-34 is a potential biomarker for the treatment of papillary thyroid cancer. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(8):e23335. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23335>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ахматова Равида Радионовна**, клинический ординатор [Ravida R. Akhmatova]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8242-3415>; eLibrary SPIN:5238-9956; e-mail: ravida.akhmatova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Терехова Мария Александровна, студент [Maria A. Terekhova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505; e-mail: terekhova@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Терехова М.А., Ахматова Р.Р. Иммунологические аспекты папиллярного рака щитовидной железы. Что нового? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №4. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12695>

Рукопись получена: 08.12.2020. Одобрена к публикации: 16.02.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Troshina EA, Terekhova MA, Akhmatova RR. Immunological aspects of papillary thyroid cancer. What's new? *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12695>

Received: 08.12.2020. Accepted: 16.02.2021