

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© У.В. Буйваленко^{1*}, А.Р. Левшина², Е.Е. Сахнова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Сывороточный тиреоглобулин является основным биомаркером послеоперационного мониторинга рецидива папиллярного рака щитовидной железы, однако высокая распространенность заболевания диктует необходимость поиска надежного показателя для лабораторной диагностики опухолевого процесса. Присутствие антител к тиреоглобулину оказывает влияние на прогноз заболевания и определяет вероятность рецидива, вместе с тем повлиять на уровень антител с помощью доступных в настоящее время методов невозможно. Чаще рассматриваются тенденции уровня антител к тиреоглобулину во время выявления заболевания и после радикального лечения, но существуют разногласия по интерпретации результатов. В настоящее время предлагаются и исследуются различные альтернативные биомаркеры, оценке и сравнению которых будет посвящен настоящий литературный обзор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоглобулин; антитела к тиреоглобулину; рак щитовидной железы; мутация BRAF (T1799A); циркулирующая мРНК (miRNA/miR); длинная некодирующая РНК (lncRNA); мидкин; мРНК.

ALTERNATIVE BIOMARKERS OF THYROID CANCER

© Uliana V. Buyvalenko^{1*}, Anna R. Levshina², Ekaterina E. Sakhnova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Serum thyroglobulin is the main biomarker for postoperative monitoring of papillary thyroid cancer recurrence however, the high prevalence of the disease dictates the need to find a reliable indicator for laboratory diagnosis of the tumor process. The presence of antibodies to thyroglobulin affects the prognosis of the disease and determines the likelihood of relapse; however, it is impossible to influence the level of antibodies using currently available methods. More commonly, trends in anti-thyroglobulin levels at the time of disease detection and after radical treatment are considered, but there is disagreement on the interpretation of the results. Currently, various alternative biomarkers are being proposed and studied, the evaluation and comparison of which will be the subject of this literature review.

KEYWORDS: thyroid cancer; thyroglobulin; alternative biomarkers; BRAF (T1799A) mutation; circulating miRNA (miRNA/miR); long noncoding RNA (lncRNA); Midkine; Tg mRNA; thyroglobulin antibody.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак щитовидной железы занимает 4-е место по распространенности злокачественных новообразований у женщин, а к 2030 г. рак щитовидной железы, как ожидается, займет 3-е место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин [1]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), включающий папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) и фолликулярный рак щитовидной железы, составляет подавляющее большинство (более 90%) всех видов рака щитовидной железы [2]. Однако ежегодная смертность от рака щитовидной железы, составляющая 0,38 случая на 100 000 населения (0,35 — среди мужчин, 0,39 — среди женщин), остается относительно стабильной [3].

В действительности подобные изменения в структуре заболевания могут быть связаны с улучшением качества ранней диагностики и своевременно проведенным лечением [2].

При выявлении узлового образования во время проведения ультразвукового скрининга рекомендуется характеризовать узел щитовидной железы с использованием стандартизированной системы описания протокола ультразвукового исследования щитовидной железы (EU-TIRADS) [4]. При подозрении на злокачественную природу образования щитовидной железы по EU-TIRADS показано выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии. В качестве лабораторной диагностики необходимы оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) для исключения функциональной автономии узла, а также измерение уровня кальцитонина в сыворотке крови в качестве дифференциальной диагностики медулярного рака щитовидной железы [2]. Принимая во внимание недоказанную эффективность и ограничение в интерпретации результатов других биомаркеров, их использование в настоящее время не рекомендуется [2].

Тиреоглобулин (ТГ) — специфический белок ткани щитовидной железы, который является достоверным

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



биохимическим маркером активности заболевания после выполнения тиреоидэктомии и, в соответствии с текущими рекомендациями по дифференцированному раку щитовидной железы, может использоваться в качестве скрининга для наблюдения пациентов в послеоперационном периоде [2]. Тем не менее полезность измерения ТГ ограничена в связи с наличием антител к ТГ (АТ-ТГ), которые могут встречаться у 25–30% пациентов с ДРЩЖ [5]. Интересно заметить, что наличие как АТ-ТГ, так и АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) примерно в 2 раза выше при ДРЩЖ (особенно папиллярном варианте) по сравнению с общей популяцией [6], что указывает на возможную связь между аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и раком щитовидной железы.

Таким образом, в этом обзоре будут рассмотрены применяемые в клинической практике биомаркеры, а также недавно описанные потенциальные альтернативы, их преимущества и недостатки (табл. 1).

Тиреоглобулин

ТГ — это большой (660 кДа) гликопротеин, участвующий в выработке гормонов щитовидной железы. Он синтезируется в ответ на стимуляцию рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) тиреотропином как в нормальных клетках щитовидной железы, так и в клетках рака щитовидной железы. Различия в сплайсинге мРНК ТГ и посттрансляционной модификации делают ТГ гетерогенной молекулой, которая содержится в коллоидном веществе тироцитов. Тиреоглобулин попадает в кровоток как побочный продукт нормальной выработки гормонов щитовидной железы, а также как вторичный маркер — по отношению к любой травме щитовидной железы [7, 8].

Van Herle А. и коллеги впервые представили оценку уровня ТГ с помощью двойного радиоиммуноанализа (РИА) в 1973 г. [9]. В 1975 г. та же команда использовала анализ ТГ для пациентов с раком щитовидной железы, у которых уровень ТГ до оперативного лечения был $144,3 \pm 46,5$ нг/мл и снизился до $6,4 \pm 1,5$ нг/мл после операции, а у пациентов

Таблица 1. Биомаркеры дифференцированного рака щитовидной железы

Биомаркер	Метод исследования	Преимущества	Недостатки	Комментарии
ТГ	Иммунологические анализы, радиоиммунный анализ, хроматография с тандемной масс-спектрометрией	Специфичны для ЩЖ	Применим только в послеоперационном периоде и после абляции ¹³¹ I, учитывая наличие АТ-ТГ	Иммунометрический анализ используется сейчас в большинстве лабораторий. Рекомендации по лечению рака ЩЖ предусматривают одновременное измерение как ТГ, так и АТ-ТГ
АТ-ТГ	Иммунологические анализы, радиоиммунный анализ, тест восстановления	Специфичны для ЩЖ	Применим в послеоперационном периоде и после абляции ¹³¹ I. Относительные значения метода, в отличие от абсолютных показателей, могут служить биомаркером на рак ЩЖ	Иммунометрический анализ используется сейчас в большинстве лабораторий. Использование в качестве биомаркера рака ЩЖ по-прежнему противоречиво
мРНК ТГ	ПЦР-тест в реальном времени	Специфичны для ЩЖ. Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов метода	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Мутация BRAF (Т1799А)	ПЦР-тест в реальном времени	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других формах рака и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования

Продолжение таблицы 1

Биомаркер	Метод исследования	Преимущества	Недостатки	Комментарии
Циркулирующая миРНК (miRNA/ miR)	Микрочип, ПЦР-тест в реальном времени	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Длинная некодирующая РНК	ПЦР-тест в реальном времени	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Мидкин	ИФА	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Цитокератин-19	ИФА	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Белок сосудистой адгезии-1	Иммунофлюоресцентный метод	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования
Средний объем тромбоцитов	Гемоцитометрический анализатор	Нет интерференций АТ-ТГ	Высокая частота ложноположительных результатов при других заболеваниях и ложноотрицательных результатов при раке ЩЖ	В клинической практике не применяется, необходимы дальнейшие исследования

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ИФА — иммуноферментный анализ; ЩЖ — щитовидная железа.

с подтвержденными метастазами еще более повысился и составил $464,9 \pm 155,6$ нг/мл [10]. Функциональная чувствительность РИА варьирует от 5 до 15 нг/л и недостаточна для выявления очень низких уровней ТГ у пациентов с ДРЩЖ. Таким образом, в настоящее время применение РИА в клинической практике очень ограничено [8].

На сегодняшний день для измерения ТГ используется иммунометрический анализ (ИМА). Преимущества использования ИМА в том, что ИМА менее трудоемок, более автоматизирован, имеет короткие сроки получения результата, а благодаря использованию избытка реагентов этот метод более чувствителен (менее чем 0,1 нг/л), что идеально подходит для наблюдения за пациентами после радикального лечения рака щитовид-

ной железы [11, 12]. Ограничением ИМА является его неспецифичность по отношению к АТ-ТГ, гетерогенным антигенам и антителам, которые могут вызывать либо ложно сниженный ТГ, либо ложно высокий ТГ [8]. Измерение ТГ методом жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС) было предложено как возможное решение для точного количественного определения ТГ, несмотря на присутствие АТ-ТГ, гетерогенных антигенов и антител. ЖХ-МС основан на количественном определении пептидов после триптического расщепления и иммунного захвата ТГ-специфического пептида [13, 14]. Однако ряд клинических исследований не смог показать очевидного преимущества ЖХ-МС у АТ-ТГ-положительных пациентов с ДРЩЖ по сравнению

с ИМА [15, 16]. Кроме того, рентабельность и чувствительность ИМА намного выше, чем ЖХ-МС [5, 17]. В настоящее время в клинической практике большинство лабораторий предпочитает использовать ИМА II поколения для измерения ТГ, в то время как использование ЖХ-МС ограничено.

Отмечено, что послеоперационное значение стимулированного ТГ менее 1–2 нг/мл является стойким прогностическим признаком ремиссии заболевания [18, 19]. Однако на прогностическую ценность послеоперационного значения ТГ также влияет широкий спектр факторов: остаточный объем щитовидной железы, уровень тиреотропина во время измерения ТГ, чувствительность выбранного метода анализа ТГ, независимо от того, проводилась ли радиойодтерапия [2] и т. д. В текущих клинических рекомендациях по дифференцированному раку щитовидной железы при динамическом наблюдении рекомендуется измерять уровень ТГ вместе с анатомической и функциональной визуализацией [2].

Резюмируя вышесказанное, важность определения ТГ в сыворотке крови после оперативного лечения не вызывает сомнений, однако в предоперационном периоде его определение неинформативно.

Антитела к тиреоглобулину

АТ-ТГ можно обнаружить несколькими методами. Более 50 лет назад начали использовать метод прямого измерения АТ-ТГ в сыворотке, однако в настоящее время он является самым нечувствительным качественным методом. В 1970-х гг. был разработан полуколичественный тест пассивной гемагглютинации, который мог определять титры антител. Позже стал доступен конкурентный РИА, но в последнее время большинство лабораторий приняло неконкурентный метод ИМА, который является неизотопным, автоматизированным, а также стандартизован в соответствии с «Международными биологическими эталонными препаратами ВОЗ» [17]. Вместе с тем результаты исследования АТ-ТГ часто противоречат друг другу [20]. Во-первых, разные методы могут вызвать расхождение. В исследовании Latrofa F. и коллег выявляемость АТ-ТГ при ИМА была значительно выше, чем при РИА [20]. Во-вторых, гетерогенные и поликлональные популяции АТ-ТГ могут вносить вклад в расхождения. АТ-ТГ каждого пациента имеет характерный подкласс IgG и специфичность для распознавания реагента анализа на ТГ [21], поэтому один и тот же образец сыворотки может давать разные результаты определения уровня АТ-ТГ разными методами. В-третьих, внутренние стандарты анализов АТ-ТГ связаны с «Международными биологическими эталонными препаратами ВОЗ», которые имеют значение для уменьшения расхождений и должны быть рекомендованы всем лабораториям для выполнения [20].

АТ-ТГ также можно определить с помощью теста восстановления, который может представлять собой простую и недорогую альтернативу для обнаружения потенциальных помех АТ-ТГ или гетерогенных антигенов и антител [5]. Обычно тест восстановления включает измерение концентраций ТГ до и после добавления известного количества ТГ к аликвоте исследуемого образца сыворотки. Степень восстановления более 80% считается отсутствием помех [17]. Однако было указано, что при

использовании обычного буфера для восстановления, содержащего 40–50 нг/мл ТГ, будут показаны только сильные помехи, что приведет к низкой чувствительности обнаружения ТГ 5 нг/мл. В современной клинической практике актуален уровень менее 1 нг/мл. Как следствие, тестирование восстановления ТГ больше не считается адекватным [5].

Концентрация АТ-ТГ реагирует на изменения массы ткани щитовидной железы, секретирующей ТГ. Во время длительного мониторинга сыворотки пациентов с раком щитовидной железы, у которых изначально титр АТ-ТГ положительный, измерения ТГ и АТ-ТГ должны проводиться одновременно [5]. Согласно консенсусу европейских экспертов, тенденция уровня АТ-ТГ (падающая, стабильная или повышающаяся), а не ее абсолютное значение, может быть хорошим суррогатным биомаркером рецидива для таких пациентов [5]. Кратковременное повышение АТ-ТГ часто можно увидеть после тиреоидэктомии [22] или терапии ^{131}I [23], что связано с иммунологической реакцией на резкое высвобождение антигена ТГ в исходе хирургического лечения или поврежденных ^{131}I фолликулов щитовидной железы. После этого пациенты, у которых концентрации АТ-ТГ падают на $\geq 50\%$ их первоначального значения в первый послеоперационный год, будут иметь низкий ($< 3\%$) риск рецидива в течение последующих 5 лет наблюдения. Примерно у 75% АТ-ТГ-положительных пациентов будет наблюдаться тенденция к снижению АТ-ТГ в ответ на лечение (тиреоидэктомия с/без терапии ^{131}I) [24]. Следует отметить, что исчезновение АТ-ТГ происходит в среднем в течение 3 лет после операции и/или терапии ^{131}I [25]. Примерно у 20% пациентов АТ-ТГ снижается лишь незначительно ($< 50\%$) в течение года после тиреоидэктомии, а затем сохраняется без признаков заболевания (изменение исходного значения менее 50%). Тенденция к поддержанию АТ-ТГ может отражать постоянно секретируемый антиген ТГ минимальным количеством остаточной ткани или опухолевыми очагами микроскопического размера, которые не могут быть обнаружены с помощью анатомической визуализации [26]. Пациенты со стабильно повышенной концентрацией АТ-ТГ имеют более высокий риск рецидива (около 20%) и требуют более тщательного наблюдения. Однако прогрессивное повышение уровня АТ-ТГ будет показателем гораздо более частого рецидива — 40% [17]. Тем не менее несколько авторов обнаружили спорное явление. Smooke-Praw S. и коллеги изучали популяцию из 967 пациентов с ПРЦЖ (93 случая с положительным АТ-ТГ) [27]. После наблюдения в течение 51 мес доля рецидивов в группе с отрицательной тенденцией АТ-ТГ была аналогична таковой в группе с положительной тенденцией. Görges R. и коллеги обследовали 112 пациентов с ДРЦЖ (32 случая с положительным АТ-ТГ) в течение 3 лет [28]. Оказалось, что развитие и течение АТ-ТГ невозможно предсказать по исходному или остаточному объему опухоли.

В настоящее время нет достоверных альтернатив оценке ТГ и АТ-ТГ с достаточной чувствительностью и специфичностью для клинического использования. Однако были предприняты попытки идентифицировать возможных кандидатов, например, микроРНК (миРНК, англ. miRNA, miR) ТГ, циркулирующую миРНК (miRNA/miR), мутацию BRAF (T1799A), длинную некодирующую РНК

(днРНК, lncRNA), мидкин, цитокератин-19 (Cytokeratin-19, CK19), белок сосудистой адгезии-1 (Vascular adhesion protein-1, VAP-1), средний объем тромбоцитов (Mean platelet volume, MPV) и т. д.

мРНК тиреоглобулина

Boldarine V. и коллеги сообщили о разработке количественного анализа мРНК ТГ с использованием праймеров, расположенных в области, не затронутой альтернативным сплайсингом или однонуклеотидными полиморфизмами [29]. Используя этот анализ, авторы смогли точно отличить пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением (22 из 104) от пациентов, не страдающих заболеванием (82 из 104) ($p < 0,0001$). На это измерение мРНК ТГ присутствие АТ-ТГ не влияло.

Мутация BRAF (T1799A)

Была протестирована другая альтернативная стратегия, основанная на обнаружении мутации BRAF (T1799A) в периферической крови пациентов с ПРЩЖ. Cradic K. и коллеги [30] разработали аллель-специфичный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для обнаружения мутации BRAF в образцах крови 193 пациентов с раком щитовидной железы. Циркулирующий BRAF (T1799A) был обнаружен у 11,56% (20/173) пациентов с ПРЩЖ и 0% (0/20) пациентов без ПРЩЖ. Статус BRAF в крови хорошо коррелировал со статусом BRAF паренхимы щитовидной железы, а также с наличием активного заболевания на момент обследования. Однако другие сопутствующие злокачественные новообразования, такие как меланомы [31], могут вызывать ложноположительные результаты. Пока что обнаружения мутаций в периферической крови недостаточно чувствительно для клинического использования.

Циркулирующая миРНК (miRNA/miR)

Повышенный уровень miRNA обнаруживается в ПРЩЖ в разных популяциях, что указывает на роль miRNA в канцерогенезе щитовидной железы. В одном австралийском исследовании было обнаружено, что miR-222 и miR-146b экспрессируются в 10,8 и 8,9 раза выше нормы соответственно при ПРЩЖ и связаны с его рецидивом [32]. Используя анализ человеческого микрочипа на платформе ABI 7900, Dettmer M. и коллеги сообщили, что повышенная экспрессия miR-375 может служить новым маркером ПРЩЖ, а miR-181a-2-3p и miR-99b-3p могут предсказывать безрецидивную выживаемость у пациентов с фолликулярным вариантом ПРЩЖ [33]. Yu S. и коллеги обнаружили, что экспрессия в сыворотке let-7e, miR-151-5p и miR-222 была значительно увеличена в случаях ПРЩЖ [34]. В другом итальянском исследовании [35] циркулирующие miRNA и miR-190 были обнаружены в крови пациентов и рассматривались как высокочувствительные маркеры при ПРЩЖ. Чувствительность miR-95 составляла 94,9%, достигая 100% в многомерной модели риска в сочетании с miR-190.

Длинная некодирующая РНК (днРНК)

В многоцентровом исследовании секвенирования всего экзона (подтвержденного секвенированием по Сэнгеру) в Китае изучались соматические мутации для ПРЩЖ с использованием 402 пар «опухоль–нормаль-

ная ткань» [36]. Среди 10 идентифицированных мутировавших генов, ген, отвечающий за экспрессию днРНК GAS8-AS1, отличался наибольшей вариабельностью при ПРЩЖ (действуя как новый супрессор опухолей). ДнРНК GAS8-AS1 дикого типа продемонстрировала более высокую способность ингибировать рост раковых клеток по сравнению с мутантной lncRNA. Позже, в другом исследовании [37], плазменная концентрация днРНК GAS8-AS1 у 97 пациентов с ПРЩЖ и 39 пациентов с узловым зобом была проанализирована с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Экспрессия GAS8-AS1 в плазме подавлялась у пациентов с ПРЩЖ и отрицательно коррелировала с метастазами в лимфатические узлы.

Мидкин

Мидкин, гепаринсвязывающий фактор роста, играет важную роль в канцерогенезе, воспалении и ангиогенезе. Kuzu F. и коллеги оценили уровень мидкина в сыворотке и в узловом образовании у пациентов с узлами щитовидной железы [38]. Как сывороточный мидкин, так и узловой мидкин могут прогнозировать онкогенез злокачественной/подозрительной цитопатологии щитовидной железы, а также хорошо коррелируют с сонографическими характеристиками узелков. Meng Z. и коллеги обнаружили жизнеспособную диагностическую способность мидкина дифференцировать ДРЩЖ от доброкачественных узлов щитовидной железы до операции (пороговое значение: 323,12 пг/мл, диагностическая точность: 75,31%) [39]. Уровень мидкина перед радиойодтерапией также продемонстрировал хорошую способность предсказывать метастазы (пороговое значение: 504,71 пг/мл, диагностическая точность: 89,25%). Пациенты с ДРЩЖ с уровнями мидкина или ТГ выше пороговых значений (500 пг/мл и 20 нг/мл соответственно) показали значительно меньшую выживаемость без метастазов по методу Каплана–Мейера ($p < 0,01$). В последующем исследовании Li N. и коллеги использовали регрессию Кокса для изучения динамических изменений мидкина в сыворотке в качестве прогностического фактора для мониторинга статуса заболевания в ПРЩЖ в течение 10–12-месячных интервалов [40]. Авторы установили, что в случае если уровень мидкина снижается, но не до нормального уровня, риск метастазов составляет 3,006. Если уровень мидкина повышался, риск метастазирования составлял 5,030. Два предыдущих иммуногистохимических исследования [41, 42] также подтвердили, что экспрессия мидкина хорошо коррелирует с клинико-патологическими особенностями мутации генома клеток щитовидной железы при ПРЩЖ и BRAF и потенциально может использоваться для дифференциальной диагностики между ПРЩЖ и многоузловым зобом, а также для прогнозирования отдаленных метастазов.

Цитокератин-19 (Cytokeratin 19, CK-19)

Раковые клетки ДРЩЖ экспрессируют CK-19, который является одним из видов цитокератинов, составляющих промежуточные филаменты цитоскелета [43]. Giovanella L. и коллеги измерили сывороточный фрагмент CK-19 (Cyfra 21.1) в течение 6–12 мес после начального лечения у 473 пациентов с ДРЩЖ [44]. Уровень Cyfra 21.1 менее 2,07 нг/мл был связан с благоприятным исходом, в то время как более высокий уровень значительно увеличивал риск рецидива и смерти.

Белок сосудистой адгезии-1 (Vascular adhesion protein-1, VAP-1)

VAP-1 представляет собой гликопротеин, опосредующий тканеспецифическую адгезию лимфоцитов. Hu Z. и коллеги обследовали 126 пациентов с узлами щитовидной железы и 53 здоровых человека в контрольной группе и измерили уровень VAP-1 в сыворотке с помощью иммунофлюориметрического анализа с временным разрешением [45]. Было обнаружено, что уровни VAP-1 в сыворотке крови при раке щитовидной железы были значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых людей и при доброкачественных узлах щитовидной железы. Было установлено, что оптимальное пороговое значение составляет 456,6 нг/мл со специфичностью 77,4% и чувствительностью 66,7% для диагностики рака щитовидной железы.

Средний объем тромбоцитов (Mean platelet volume, MPV)

MPV — ранний индикатор активации тромбоцитов. В таких условиях, как воспаление или развитие опухолевого процесса, клетки продуцируют цитокины, и ожидается увеличение доли молодых тромбоцитов и MPV. Baldane S. и коллеги сравнили 66 случаев ДРЩЖ с 32 случаями зоба и 28 здоровыми людьми из контрольной группы [46]. Было обнаружено, что предоперационные уровни MPV в случаях ДРЩЖ были значительно выше по сравнению с другими случаями. Было определено пороговое значение 7,81 мкл для MPV (чувствительность

60% и специфичность 80%). В аналогичном исследовании Bayhan Z. и коллеги также доказали, что MPV может быть важным прогностическим фактором злокачественных новообразований щитовидной железы [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с быстрым ростом заболеваемости ДРЩЖ определение сывороточных биомаркеров этого заболевания становится необходимостью. Однако до сих пор измерение ТГ в сочетании с АТ-ТГ является единственной клинически рекомендованной методикой. К сожалению, в настоящее время нет альтернатив имеющемуся сочетанию маркеров, но хочется верить, что будущие исследования помогут их отыскать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363-385. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21565>.
2. 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>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017. [Kaprין AD, Starinskij VV, Petrova GV. ZlokachestvennyenovoobrazovaniyavRossiiv 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena; 2017. (In Russ.)].
4. Cheng SP, Lee JJ, Lin JL, et al. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) Shih-Ping. *Head Neck.* 2012;35:541-547. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.22985>.
5. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23(10):1211-1225. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0606>
6. Spencer CA. Clinical utility of Thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615-3627. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1740>
7. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: Focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(9):1301-1314. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0813>
8. Algeciras-Schimnich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):205-218. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1450830>
9. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, et al. Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum. *J Clin Invest.* 1973;52:1320-1327. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107303>
10. Van Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest.* 1975;56(2):272-277. doi: <https://doi.org/10.1172/jci108090>
11. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):440-447. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3156>
12. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):394-404. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000092>
13. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Measurement of Thyroglobulin by LC-MS/MS in Serum and Plasma in Presence of Anti-Thyroglobulin Autoantibodies. *Clin Chem.* 2013;59(6):982-990. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195594>
14. Murphy DM, Castellanos-Rizaldos E, Makrigiorgos GM. Usefulness of a Thyroglobulin Liquid Chromatography — Tandem Mass Spectrometry Assay for Evaluation of Suspected Heterophile Interference. *Clin Chem.* 2014;60(7):1014-1016. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.221465>
15. Azmat U, Porter K, Senter L, et al. Thyroglobulin Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Has a Low Sensitivity for Detecting Structural Disease in Patients with Antithyroglobulin Antibodies. *Thyroid.* 2017;27(1):74-80. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0210>
16. Brian C. Netzel, Russell P. Grant ANH, et al. First steps towards harmonization of LC-MS/MS thyroglobulin assays. *Clin Chem.* 2017;62(1):297-299. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245266>
17. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods — Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(5):701-712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.003>
18. Tae YK, Won BK, Eun SK, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1440-1445. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1771>

19. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, et al. Focus on high-risk DTC patients: High postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318266d4d8>
20. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: Comparison of different assays and evaluation of causes of discrepancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3974-3982. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2406>
21. Zhao L, Liu M, Gao Y, et al. Glycosylation of sera thyroglobulin antibody in patients with thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):585-592. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0964>
22. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, et al. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5566-5575. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0671>
23. Phan HTT, Jager PL, van der Wal JE, et al. The follow-up of patients with differentiated thyroid cancer and undetectable thyroglobulin (Tg) and Tg antibodies during ablation. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):77-83. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0399>
24. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al. Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J*. 2013;60(7):871-876. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0410>
25. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of Humoral Thyroid Autoimmunity after Complete. *Ann Intern Med*. 2003;139:346-351. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00010
26. Ozkan E, Soydağ C, Araz M, et al. The additive clinical value of 18F-FDG PET/CT in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. *Clin Nucl Med*. 2012;37(8):755-758. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31825ae77b>
27. Smooke-Praw S, Ro K, Levin O, et al. Thyroglobulin antibody levels do not predict disease status in papillary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):271-275. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12421>
28. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01940>
29. Boldarine VT, Maciel RMB, Guimarães GS, et al. Development of a sensitive and specific quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1726-1733. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1354>
30. Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, et al. Mutant BRAFT1799A can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5001-5009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1349>
31. Daniotti M, Vallacchi V, Rivoltini L, et al. Detection of mutated BRAFV600E variant in circulating DNA of stage III-IV melanoma patients. *Int J Cancer*. 2007;120(11):2439-2444. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.22598>
32. Lee JC, Zhao JT, Clifton-Bligh RJ, et al. MicroRNA-222 and MicroRNA-146b are tissue and circulating biomarkers of recurrent papillary thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(24):4358-4365. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28254>
33. Dettmer M, Perren A, Moch H, et al. Comprehensive microRNA expression profiling identifies novel markers in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(11):1383-1389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0632>
34. Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2084-2092. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3059>
35. Cantara S, Pilli T, Sebastiani G, et al. Circulating miRNA95 and miRNA190 are sensitive markers for the differential diagnosis of thyroid nodules in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4190-4198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1923>
36. Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alternations. *Hum Mol Genet*. 2016;25(9):1875-1884. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw056>
37. Zhang D, Liu X, Wei B, et al. Plasma lncRNA GAS8-AS1 as a Potential Biomarker of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/2645904>
38. Kuzu F, Arpacı D, Unal M, et al. Midkine: A Novel Biomarker to Predict Malignancy in Patients with Nodular Thyroid Disease. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6035024>
39. Meng Z, Tan J, Zhang G, et al. Evaluation of serum midkine as a biomarker in differentiated thyroid cancer. *Life Sci*. 2015;130:18-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.02.028>
40. Li N, Zhang C, Meng Z, et al. Changes of serum midkine as a dynamic prognostic factor to monitor disease status in papillary thyroid cancer. *Med (United States)*. 2018;97(36):1-7. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001242>
41. Shao H, Yu X, Wang C, et al. Midkine expression is associated with clinicopathological features and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2014;46(2):285-291. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0068-y>
42. Zhang Y, Meng Z, Zhang M, et al. Immunohistochemical evaluation of midkine and nuclear factor-kappa B as diagnostic biomarkers for papillary thyroid cancer and synchronous metastasis. *Life Sci*. 2014;118(1):39-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.09.025>
43. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: Biology and pathology. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(6):705-733. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0435-6>
44. Giovanella L, Imperiali M, Trimboli P. Role of serum cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21.1) as a prognostic biomarker in patients with differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07915-0>
45. Hu Z, Zhao P, Zhang K, et al. Evaluation of Serum Vascular Adhesion Protein-1 as a Potential Biomarker in Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6312529>
46. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, et al. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(7):2671-2674. doi: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.7.2671>
47. Bayhan Z, Zeren S, Ozbay I, et al. Mean platelet volume as a biomarker for thyroid carcinoma. *Int Surg*. 2016;101(1):50-53. doi: <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-15-00123.1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Буйваленко Ульяна Валерьевна, ординатор [Uliana V. Buyvalenko, resident]; Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>; eLibrary SPIN: 5772-5683; e-mail: ulibu@list.ru

Левшина Анна Романовна [Anna R. Levshina]; Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 [address: 8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9315-3801>; eLibrary SPIN 6503-1969; e-mail: lewschinaa@yandex.ru

Сахнова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Sakhnova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-5323>; eLibrary SPIN: 4777-7937; e-mail: katerisaa_29@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Буйваленко У.В., Левшина А.Р., Сахнова Е.Е. Лабораторные биомаркеры дифференцированного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2022. — Т. 18. — №1. — С. 21–28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12715>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buyvalenko UV, Levshina AR, Sakhnova EE. Alternative biomarkers of thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12715>

Рукопись получена: 21.12.2021. Рукопись одобрена: 13.05.2022.
Received: 21.12.2021. Accepted: 13.05.2022.