

## Пухлинні маркери в сироватці крові при захворюваннях щитоподібної залози

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2019;15(2):158-164. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166110

**Резюме.** У статті висвітлена роль сироваткових пухлинних маркерів у діагностиці та лікуванні захворювань щитоподібної залози, передусім різних форм раку. Систематизовано клінічні показання до призначення та сучасні рекомендації щодо оцінки результатів визначення тиреоглобуліну, кальцитоніну, раково-ембріонального антигена. Наведено перспективи використання тестів на прокальцитонін, хромогранін А, а також окремих молекулярно-генетичних досліджень.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза; пухлинні маркери; тиреоглобулін; кальцитонін

Завдяки можливостям сучасної лабораторної діагностики все доступнішим стає визначення в периферичній крові різноманітних пухлинних маркерів. Вони відіграють певну роль у діагностиці злоякісних захворювань, особливо в процесі спостереження за пролікованими пацієнтами; це стосується і щитоподібної залози (ЩЗ). Однак у реальній клінічній практиці цю роль доволі часто або недооцінюють, або перебільшують, що не в останню чергу обумовлено браком практично-орієнтованої інформації. Потреба заповнити цю нішу спонукала нас ще раз проаналізувати сучасну літературу, рекомендації провідних фахівців та, з урахуванням власного досвіду, окреслити прикладні аспекти означеної теми. При цьому ми вважали за доцільне охарактеризувати передусім лабораторні тести, які вже стали звичними для українських лікарів, а також згадати ті, що мали б стати доступними в майбутньому.

### Тиреоглобулін

Тиреоглобулін (ТГ) є йодовмісним глікопротеїном з молекулярною масою 660 кД, який відіграє важливу роль у синтезі та депонуванні тиреоїдних гормонів. ТГ в організмі синтезується лише тиреоцитами і секретується в просвіт фолікулів із наступним гідролізом та звільненням активних гормонів

тироксину і трийодтироніну, ці процеси відбуваються під контролем тиреотропного гормону (ТТГ). Таким чином, ТГ являє собою форму зберігання тиреоїдних гормонів у колоїді, забезпечуючи потрапляння їх у кров'яне русло впродовж декількох тижнів, якщо функція ЩЗ не порушена.

У нормі незначна кількість синтезованого ТГ потрапляє через базальну мембрану безпосередньо в кров; при цьому його концентрація не перевищує 50 нг/мл (мкг/л). До речі, саме прогрес лабораторної діагностики (від часу впровадження в клінічну практику радіоімунологічного аналізу) зруйнував колишні уявлення про ТГ як «секвестрований антиген». Вважається, що існує кореляція між рівнем сироваткового ТГ і масою ЩЗ за формулою: 1 нг/мл  $\approx$  1 г тиреоїдної тканини. За даними сучасних досліджень, вміст ТГ серед здорової популяції перебуває в межах 3–40 мкг/л [1]. Проте за умов йодного дефіциту концентрація його суттєво зростає у зв'язку із стимулюючим впливом ТТГ на ЩЗ, що призводить до збільшення її маси.

З іншого боку, діагностична цінність визначення ТГ сироватки суттєво залежить від методики лабораторного аналізу, причому ступінь відтворення результатів знаходиться в межах від 70 до 130 % [2]. Важливим кроком на шляху подолання цих розбіж-

ностей стала розробка міжнародного еталонного стандарту CRM-457, однак це не вирішило проблему остаточно.

За фізіологічних умов спостерігаються певні коливання концентрації ТГ у сироватці. Рівень його зростає у другій половині менструального циклу та під час вагітності, що вказує на ймовірний вплив естрогенів на секрецію цього білка, а також у перші дні життя (корелює з вмістом ТТГ). Під час гестації додатковий стимулюючий вплив на рівень ТГ проявляє хоріонічний гонадотропін людини; не дивно, що «нормативні» параметри ТГ для вагітних дотепер відсутні [3]. Середні показники ТГ вищі у курців, і навіть у новонароджених, матері яких палили під час вагітності.

Підвищення вмісту ТГ у сироватці крові понад норму не є чимось специфічним, оскільки спостерігається при багатьох патологічних ураженнях різного генезу і травматичних ушкодженнях ЩЗ, включаючи лікувальні й навіть діагностичні маніпуляції [2, 4]. Скажімо, його виявляють протягом двох-трьох тижнів після тонкоіголкової аспіраційної біопсії, а також упродовж одного-двох місяців після операцій на ЩЗ, у тому числі мікрохірургічних. Як правило, рівень ТГ корелює з розмірами зоба, проте не дає змоги диференціювати природу того чи іншого захворювання ЩЗ. Загалом концентрація ТГ залежить від кількох основних чинників:

- кількості диференційованої тиреоїдної тканини;
- ступеня деструкції фолікулів ЩЗ;
- інтенсивності ТТГ-стимуляції.

Для лікарської практики найбільше значення має визначення ТГ як пухлинного маркера після радикального лікування (тиреоедектомії, як правило, в поєднанні з радіойодабляцією) диференційованого раку ЩЗ (ДРЩЗ), оскільки в таких пацієнтів не повинно залишатись тиреоїдної тканини, отже в сироватці не має визначатись ТГ. Перше визначення рівня ТГ, а також антитіл до нього доцільне через 6–12 тижнів після тиреоедектомії з подальшим моніторингом у прийнятті для ДРЩЗ інтервали [5].

Раніше вважалося, що наростання рівня ТГ у процесі спостереження — понад 4 нг/мл на фоні супресивної гормонотерапії та понад 10 нг/мл у хворих, які не отримують супресивних доз левотироксину чи не пройшли курсу радіойодтерапії, з високою точністю вказує на рецидив пухлини або віддалені метастази [6]. Особливо високі показники реєструють за наявності множинних кісткових і/або легневих метастазів. Як свідчить власний досвід, у пацієнтів із генералізованим ДРЩЗ рівень ТГ може досягати 1000 нг/мл і більше.

Останніми роками вказані критерії стали жорсткішими, до того ж почали враховувати ще й стимульований ТТГ рівень ТГ, оскільки з'ясувалося, що базальний рівень ТГ не завжди є надійним критерієм відсутності прогресування чи рецидиву ДРЩЗ. Досягти високого вмісту ТТГ ( $\geq 25$  мМО/л) можна двома шляхами: припиненням супресивної

терапії левотироксином на 4–6 тижнів (у разі монотерапії ліотироніном — до двох тижнів) або застосуванням людського рекомбінантного тиреотропіну (rhTSH) по 0,9 мг в/м упродовж двох діб перед аналізом; за можливості другому варіанту слід надавати перевагу. На думку більшості фахівців, граничний рівень сироваткового ТГ на тлі супресивної терапії, який відповідає дуже низькому ризику рецидиву пухлини, становить 0,1 нг/мл, низькому ризику — 1 нг/мл. При вищих показниках ТГ ризик зростає, особливо після 10 нг/мл. Концентрація стимульованого ТГ менша за 1 нг/мл практично виключає ризик відновлення хвороби, а показник понад 2 нг/мл вважається підозрілим. Автори проспективного французько-італійського дослідження порівняли інформативність визначення базального та стимульованого ТГ у процесі спостереження за 715 хворими на ДРЩЗ [7]. Для базального ТГ чутливість становила 72 %, специфічність — 86 %, а для стимульованого — 78 і 90 % відповідно. Дослідники не бачать сенсу в застосуванні ТТГ-стимуляції, якщо рівень ТГ на тлі терапії левотироксином через 3 місяці після радіойодабляції не перевищує 0,27 нг/мл.

Слід пам'ятати про можливу помилкову інтерпретацію результату визначення ТГ внаслідок впливу відповідних автоантитіл (АТ-ТГ) у значних концентраціях; тому їх необхідно завжди визначати паралельно. У разі високого вмісту АТ-ТГ результат аналізу ТГ сироватки не може вважатися вірогідним. Ці антитіла зазвичай помилково занижують показники ТГ при тестуванні імунохемилюмінесцентним (ICMA) та імунорадіометричним (IRMA) методами, водночас завищуючи рівень у разі застосування класичного радіоімунологічного аналізу (RIA); такої інтерференції позбавлений менш доступний метод мас-спектрометрії. Незважаючи на те, що клінічне значення АТ-ТГ у хворих на ДРЩЗ не зрозуміле, їх наявність упродовж більш ніж одного року після тиреоедектомії та радіойодабляції, ймовірно, вказує на наявність резидуальної тканини ЩЗ і не виключає підвищеного ризику рецидиву. В одному з досліджень частота рецидиву становила 49 % серед пацієнтів, у яких ТГ у сироватці не визначався, а рівень АТ-ТГ перевищував 100 Од/мл; натомість рецидив розвинувся лише в 3 % хворих, якщо ТГ у сироватці також не визначався, проте рівень АТ-ТГ був менше за 100 Од/мл [5]. Низький вміст АТ-ТГ не має суттєвого впливу на визначення ТГ.

Важливо наголосити, що з метою первинної діагностики захворювань ЩЗ тест на ТГ, по суті, непридатний. Як уже згадувалося, підвищений вміст цього білка трапляється за будь-якою тиреоїдною патологією, включаючи травму залози, тобто даний параметр не може вважатися специфічним. Саме тому рутинне визначення його рівня в сироватці крові на цьому етапі недоцільне. Яким би не виявився рівень ТГ — нормальним чи підвищеним, при збереженні ЩЗ він аж ніяк не повинен стати основою для вибору лікувальної тактики. Натомість реальна клінічна практика щороку демонструє нам сотні

людей, безцільно наляканих підвищенням (здебільшого незначним) рівня ТГ. Усі ж завдяки Інтернету «в курсі», що ТГ — це виключно онкомаркер!

Окрім цього, визначення ТГ можна використувати як допоміжний критерій в деяких ситуаціях. Клінічний досвід, зокрема авторів цієї статті, демонструє чітку кореляцію між динамікою концентрації цього білка та перебігом деструктивних тиреоїдитів, передусім підгострого гранулематозного (де Кервена), а також індукованих аміодароном або  $\alpha$ -інтерфероном. Інколи його використовують для додаткової верифікації екзогенного (медикаментозного) тиреотоксикозу; в цьому випадку характерне суттєве зниження вмісту ТГ, у той час як при тиреотоксикозі ендегенного походження ТГ зазвичай підвищений. Ще одним показанням є уточнення етіології природженого гіпотиреозу, оскільки при тиреоїдній аплазії ТГ у сироватці відсутній, а при гіпоплазії чи ектопії — наявний. У пацієнтів із метастатичним ураженням без встановленої первинної пухлини, які одночасно мають вузлові зміни ЩЗ, високий рівень ТГ вірогідно вказує на ДРЩЗ [2].

Цікаві й доволі несподівані результати отримані під час масштабного дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort), що тривало впродовж 1993–2009 рр. із залученням 520 тис. учасників із 10 країн [8]. Встановлено, що ризик захворіти на ДРЩЗ, особливо фолікулярний, позитивно корелює з концентрацією ТГ. Більше того, високий рівень ТГ може до восьми років передувати діагнозу ДРЩЗ, у той час як низький рівень ТГГ може асоціюватися зі схильністю до його виникнення. Все ж автори не бачать підстав використовувати обидва параметри з метою скринінгу.

Окремо варто згадати про значення ТГ у контексті проблеми йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). В 1994 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала цей параметр як один із критеріїв забезпеченості населення йодом. При цьому йшлося про *медіану* концентрації ТГ, яка, як і медіана йодурії (МЙ), могла слугувати *лише для епідеміологічних* (когортних) досліджень. Окремі автори [4] акцентують увагу на тому, що новіші настанови ВООЗ/ЮНІСЕФ (2007 р.) припускають можливість використання ТГ і для індивідуального контролю покращення забезпечення організму йодом. Хоча цілком зрозуміло: такий підхід взагалі має суттєві обмеження з огляду на істотний ступінь залежності концентрації ТГ від низки вищезгаданих чинників. Насправді згадані настанови розглядають вміст ТГ у сироватці дітей шкільного віку як *один із чутливих параметрів* йодного статусу в популяції, який добре корелює з йодурією та розміром ЩЗ; при цьому пропонують спрощену методику — визначення ТГ у сухих плямах цільної крові — для масових обстежень школярів навіть у віддалених районах з метою моніторингу споживання йоду (в поєднанні з іншими критеріями!) [9]. Адже найкращі результати ви-

користання ТГ як індикатора йодного забезпечення спостерігаються саме в дітей шкільного віку, оскільки в них надзвичайно рідко трапляються АТ-ТГ, і для цієї когорти *медіана* ТГ < 13 мкг/л свідчить про достатнє забезпечення йодом; натомість перспективи його застосування в дорослих і особливо вагітних не такі обнадійливі [3, 10]. Отож ми солідарні з переважаючою думкою, що ТГ сироватки сам по собі є недостатньо інформативним маркером йодного дефіциту і може використовуватись з цією метою лише в комплексі з іншими загальнозживаними індикаторами ЙДЗ, передусім МЙ. Більш того, авторитетні дослідники проблеми ЙДЗ чітко «прив'язують» показники ТГ до МЙ та вказують на U-подібну криву концентрацій ТГ, тобто більшу частоту підвищених значень ТГ у дітей не лише за умови йодного дефіциту (МЙ < 100 мкг/л), а й надмірного споживання йоду (МЙ > 300 мкг/л) [1]. Зрештою, важко не погодитись з E.N. Pearce і K.L. Caldwell [3], які стверджують, що «в даний час відсутні перевірені біомаркери, які дозволяють визначити йодний статус окремих пацієнтів».

На завершення вважаємо за необхідне звернути увагу практикуючих лікарів на *поширені в клінічній практиці помилки*, пов'язані із застосуванням даного тесту:

- шаблонне призначення аналізу на ТГ при лабораторному обстеженні тиреоїдного статусу пацієнта;
- спроби диференціації доброякісних та злоякісних процесів ЩЗ на підставі самого лише рівня ТГ;
- використання ТГ як пухлинного маркера у хворих, в яких об'єм операційного втручання був меншим, ніж тотальна тиреоїдектомія, або не проводилась радіойодабляція;
- залучення в процесі моніторингу одного й того ж пацієнта різних методів визначення ТГ, які можуть істотно відрізнятися за функціональною чутливістю, ступенем відтворення результатів тощо;
- ігнорування можливого впливу АТ-ТГ, які здатні спричинити неправдиві (зазвичай хибнонегативні) показники ТГ;
- орієнтація лише на базальний (не стимульований ТТГ) рівень ТГ.

## Кальцитонін

Кальцитонін (КТ) — пептидний гормон, що складається з 32 амінокислот; є продуктом секреції С-клітин, що належать до дифузної нейроендокринної системи (APUD), і бере участь в регуляції гомеостазу кальцію. Референтні параметри коливаються залежно від статі (вищі в чоловіків), віку, маси тіла пацієнта, рівня кальціємії, шкідливих звичок (куріння), а також методу дослідження. Взагалі вважається, що нормальна концентрація КТ у сироватці крові не перевищує 10 пг/мл (нг/л). За даними лабораторії клініки Мейо, референтні значення для дорослих (від 17 років) становлять: жінки —  $\leq 7,6$  пг/мл, чоловіки —  $\leq 14,3$  пг/мл.

КТ вважається високочутливим і специфічним маркером медулярного раку ЩЗ (МРЩЗ), при цьому, на відміну від ТГ, служить надійним критерієм як для первинної діагностики цього своєрідного виду новоутворень, так і з метою оцінки радикальності проведеного лікування. Високий рівень КТ (здебільшого в діапазоні від 200 до 10000 пг/мл) виявляють у 95–98 % хворих на МРЩЗ. Ступінь підвищення даного гормону корелює з масою пухлини, тобто розміром первинного вогнища та кількістю метастазів (більшою мірою для родинної форми медулярного раку, ніж для спорадичної) [11]. Скажімо, рівень КТ понад 1000 пг/мл відповідає середньому розміру пухлини 25 мм, а рівень до 100 пг/мл — 3 мм. Лише близько 5 % хворих із медулярною карциною не демонструють істотного підвищення рівня КТ сироватки, зате в більшості з них зростає концентрація раково-ембріонального антигена (РЕА); це вважається ознакою низької диференціації неоплазми і вказує на гірший прогноз.

Оскільки на доклінічних стадіях пухлини базальний рівень КТ не завжди виходить за межі референтних значень, чутливість методу може бути підвищена шляхом застосування одного із стимуляційних тестів.

1. *Пентагастріновий тест.* Пентагастрин (синтетичний аналог гастрину) вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,5 мкг/кг протягом 15 с; КТ визначають до та через 2 і 5 хв після введення. Рівень КТ < 30 пг/мл реєструють у 96 % здорових осіб, від 30 до 50 пг/мл — у 4 %. Рівень стимульованого КТ понад 100 пг/мл надійно верифікує медулярний РЩЗ, а проміжний результат (30–100 пг/мл) вважається сумнівним, тобто не виключає наявності С-клітинної гіперплазії чи медулярної карциноми [11]. На сьогодні цей тест обмежено доступний з огляду на відсутність реєстрації препаратів пентагастрину в багатьох країнах.

2. *Кальцієвий тест.* Кальцій (у формі глюконату) вводять внутрішньовенно з розрахунку 2,5 мг/кг зі швидкістю 10 мл/хв; КТ визначають до та через 1, 2 і 5 хв після введення [2]. Тест вважають позитивним за показників понад 130 пг/мл у жінок та 190 пг/мл у чоловіків.

При інтерпретації результатів слід пам'ятати, що в 5 % популяції спостерігається незначне підвищення КТ, зумовлене гіперплазією С-клітин, не пов'язаною з МРЩЗ, або обумовлене різноманітними позатиреоїдними причинами. Така ситуація може виникати в пацієнтів із перніціозною анемією, хронічною нирковою недостатністю, гострим панкреатитом, септичними станами, при лікуванні інгібіторами протонної помпи, препаратами біотину (> 5 мг/добу) і навіть у здорових осіб після значного фізичного навантаження. Крім цього, трапляються випадки ектопічної продукції цього гормону дрібноклітинним раком легень, феохромоцитомою, карциноїдом чи нейроендокринними пухлинами інших локалізацій, однак тоді результати стимуляційних тестів від'ємні [2, 6, 12].

Після первинного хірургічного лікування МРЩЗ вміст КТ сироватки залишається найчутливішим критерієм його успішності або ж виявлення прогресування хвороби. Рівень цього маркера після операції знижується поступово, тому оптимальний термін його першого контролю становить 2–3 місяці після операції [2, 5]. При нормалізації післяопераційної концентрації КТ 10-річне виживання хворих досягає 98 %. Відсутність підвищення базального рівня КТ після стимуляції пентагастрином вважається загально визнаним критерієм вилікування від медулярної карциноми. Хоча латентні вогнища захворювання можуть не проявлятися впродовж тривалого часу, проте вірогідність їх розпізнавання прямо пов'язана з прогресуючим зростанням концентрації КТ. Позитивний рівень КТ до 150 пг/мл у прооперованих хворих вважається невисоким і може бути асоційований з місцево-поширеним процесом; рівень понад 150 пг/мл розцінюється як вірогідно підвищений і є сигналом для застосування ультразвукового дослідження (УЗД) та інших методів візуалізації. Вміст КТ > 1000 пг/мл, навіть за відсутності локорегіональних ознак пухлини, з високою ймовірністю вказує на віддалені метастази, найчастіше в печінку [5]. Все ж іноді трапляються пацієнти з низькими рівнями КТ і РЕА, проте зі значним метастатичним ураженням.

Багато фахівців вважають, що зростання вмісту КТ сироватки вдвічі за певний період часу є ефективним прогностичним критерієм у системі моніторингу хворих на МРЩЗ після первинного хірургічного лікування. За узагальненими даними, в разі збільшення базальної концентрації КТ удвічі або більше в проміжку до 6 місяців 5- і 10-річне виживання становило 25 та 8 % відповідно; від 6 місяців до 2 років — 92 і 37 %; понад 2 роки — 100 % [11]. Отже, післяопераційний моніторинг КТ є обов'язковим компонентом curaції пацієнтів із МРЩЗ, виступаючи в ролі вагомого індикатора прогнозу цієї складної патології.

Визначення КТ сироватки ще не так давно розглядали як єдиний чутливий і специфічний метод скринінгу серед родичів хворих на родинну форму МРЩЗ [6]. Вона становить близько 20 % всіх С-клітинних карцином, може виступати самостійно або бути складовою синдрому множинної ендокринної неоплазії 2А чи 2В типу (МЕН-2); це здебільшого давало змогу своєчасно встановити діагноз та здійснити адекватне лікування. Нині з цією метою спеціалізовані лабораторії застосовують молекулярно-генетичне дослідження, що започаткувало практичне втілення новітньої стратегії профілактики сімейної форми МРЩЗ шляхом тиреоїдектомії в ранньому дитячому віці [2, 12].

У літературі триває дискусія навколо питання щодо використання КТ як скринінг-тесту у хворих на вузловий нетоксичний зоб. Існує немало прихильників такого підходу, головним аргументом служить несприятливий прогноз МРЩЗ у разі недостатньо радикального первинного хірургічного

втручання, що тісно пов'язано із запізнілою діагностикою. Водночас автори настанов Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2015 року, присвячених вузловому зобу та ДРЩЗ, не змогли однозначно ні рекомендувати, ні заперечити рутинне визначення КТ сироватки у пацієнтів із тиреоїдними вузлами через недостатню доказову базу [13]. Оновлені клінічні рекомендації з діагностики та лікування МРЩЗ АТА-2015 аналізують існуючі контроверсії, залишаючи рішення про доцільність такого скринінгу на розгляд лікарів конкретної клініки [12].

З урахуванням нинішніх українських реалій навряд чи ідею тотального скринінгу можна вважати раціональною, маючи на увазі відносну рідкість медулярного раку (3–5 % усіх випадків РЩЗ або 0,3–1,4 % усіх вузлових утворень) та вартість дослідження. Подібні аргументи фігурують і в клінічних рекомендаціях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [5]. На наш погляд, серед величезної кількості хворих на вузловий нетоксичний зоб скринінг-тест на КТ показаний у групах ризику, а саме:

- при найменшій підозрі на РЩЗ за даними УЗД чи інших обстежень;

- у разі цитологічної верифікації РЩЗ без уточнення його морфологічного варіанту;

- пацієнтам, які мають обтяжений родинний анамнез (МРЩЗ, синдром МЕН-2);

- пацієнтам, які мають ознаки чи проліковані з приводу патологічних процесів, потенційно асоційованих із МРЩЗ (феохромцитомою, первинним гіперпаратиреозом).

Останнім часом ряд дослідників вказують на зменшення ролі стимуляційних тестів завдяки істотному вдосконаленню методів визначення базального КТ. Дійсно, протягом двох десятиріч комерційні тест-системи для визначення КТ сироватки еволюціонували до новітніх двоступеневих хемілюмінесцентних імунометричних методів подвійних антитіл (ICMAs), які відзначаються дуже високою специфічністю для мономерного КТ [12]. Відповідно, ймовірність перехресних реакцій з подібними пептидами, як і вплив на результати аналізу низки патологічних чи фізіологічних станів, зведені до мінімуму. На практиці, враховуючи варіабельність результатів при використанні різних тест-систем, доцільно в кожного пацієнта консультуватись одним і тим самим методом дослідження КТ.

## Інші пухлинні маркери

**Раково-ембріональний антиген.** Належить до онкофетальних білків, у постнатальному періоді його синтез різко пригнічується. У практично здорових осіб вміст РЕА не перевищує 2,5 нг/мл (у курців — 5 нг/мл). Як уже згадувалось, у хворих на МРЩЗ поряд із підвищенням рівня КТ часто спостерігається суттєве зростання концентрації в сироватці РЕА, тому при одночасному їх визначенні ймовірність виявлення захворювання зростає. Проте слід мати на увазі, що специфічність даного тесту значно нижча,

оскільки він буває позитивним при новоутвореннях багатьох локалізацій (шлунково-кишкового каналу, легень, репродуктивної системи в жінок), а нерідко — при доброякісних захворюваннях, тому він не надається для скринінгу МРЩЗ [6]. При встановленому діагнозі медулярної карциноми динаміка рівня РЕА здатна виступати одним із ключових критеріїв ефективності лікування, в тому числі у випадках КТ-негативних пухлин. Через це на сучасному етапі фахівці рекомендують завжди виконувати «подвійний» аналіз КТ + РЕА, що набуває особливого значення для постхірургічного менеджменту хворих на МРЩЗ [5, 12]. Зокрема, якщо через 2–3 місяці після операції базальний рівень КТ не визначається, а РЕА перебуває в межах референтних значень, рекомендують щорічний моніторинг вказаних маркерів, і лише в разі негативної динаміки — додаткові обстеження. Натомість пацієнтам, у яких визначається КТ (особливо  $\geq 150$  пг/мл) і підвищений РЕА, необхідно розширити діагностичний пошук.

**Прокальцитонін.** Прокальцитонін (ПКТ) є попередником КТ і синтезується в С-клітинах ЩЗ із препрокальцитоніну. У здорових людей його вміст не перевищує 0,5 нг/мл (здебільшого — значно нижчий). Наразі ПКТ увійшов у клінічну практику як біохімічний маркер для ранньої діагностики і контролю за перебігом тяжких бактеріальних інфекцій або ускладнень, зокрема сепсису. Однак ще наприкінці 80-х років ХХ століття було помічено зростання рівня ПКТ — паралельно з КТ — у хворих із МРЩЗ і деякими пухлинами легень. Польські дослідники, порівнявши інформативність чотирьох біохімічних маркерів МРЩЗ, вказали на сильний кореляційний зв'язок між параметрами ПКТ і КТ [14]. У систематизованому огляді досліджень з цього питання ПКТ названий надійним і перспективним сироватковим маркером МРЩЗ, який у більшості випадків не поступає КТ [15]. Автори навіть припускають, що цей аналіз може замінити визначення КТ у майбутньому.

**Хромогранін А.** Гранін належить до сімейства кислотних білків, які є основним компонентом секреторних гранул різних клітин, що є компонентами як класичних ендокринних залоз, так і APUD-системи. Ці клітини — потенційне джерело розвитку нейроендокринних пухлин. Сімейство складається з 8 гранінових білків: хромогранін А, В, С (секреогранін І), секреогранін ІІ, ІІІ, ІV, V, VI та VEGF. Хромогранін А (ХгА) був першим ідентифікованим представником гранінів, він кодується геном CHGA/CgA, розташованими на 14-й хромосомі. Одним із недоліків цього маркера є неспецифічність та вплив низки патологічних процесів на збільшення його концентрації, що нерідко призводить до хибнопозитивних результатів (такі як атрофічний гастрит, порушення функції нирок, кардіальні та ревматологічні захворювання) [16]. Незважаючи на ряд обмежень, ХгА залишається найціннішим маркером нейроендокринних пухлин, причому в плані як діагностики, так і моніторингу.

Визначають шляхом імуноферментного аналізу, референтний діапазон становить  $27 \div 94$  нг/мл. За даними голландських дослідників, сироватковий вміст ХгА був найчастіше підвищений у пацієнтів із гастриномою (100 %), феохромоцитомою (89 %), карциноідними пухлинами (80 %), нефункціонуючими пухлинами ендокринної частини підшлункової залози (69 %) та МРЩЗ (50 %) [16]. Помічено, що підвищені рівні цього білка чітко корелюють з об'ємом неоплазми; отже, невеликі пухлини можуть залишатися невиявленими. Автори дійшли висновку, що ХгА є найкращим загальним маркером нейроендокринних новоутворень, хоча його специфічність не може конкурувати з характерними продуктами гормональної секреції більшості таких пухлин. Водночас існує позитивний досвід використання РЕА і ХгА як додаткових маркерів постхірургічного моніторингу хворих на МРЩЗ у випадках негативного рівня КТ сироватки перед операцією [17].

**Інші пухлиноасоційовані антигени.** Сучасні лабораторії пропонують вражаючий перелік досліджень онкомаркерів (окрім розглянутих вище), тією чи іншою мірою асоційованих з певними пухлинними захворюваннями. Їх визначення в сироватці крові при первинних новоутвореннях ЩЗ не має істотного значення, проте може бути корисним для розпізнавання пухлин позатиреоїдної локалізації, зокрема за наявності метастазів у ЩЗ.

## Молекулярно-генетична діагностика

Роль спадкового компонента в розвитку МРЩЗ стала очевидною після відкриття в 1993 році специфічних гермінальних мутацій в протоонкогені RET, локалізованому на 10-й хромосомі. У розвинених країнах молекулярно-генетичний аналіз протоонкогена RET у всіх пацієнтів із медулярною карциномою належить до стандартних та обов'язкових, створені національні реєстри МРЩЗ і синдрому МЕН, працюють спеціалізовані генетичні лабораторії, діють програми генетичного родинного скринінгу [2, 11, 12]. Оскільки йдеться про молекулярно-генетичний аналіз ДНК, виділеної з клітин периферичної крові, обговорення цього надважливого питання виходить за межі тематики даної статті.

Водночас заслуговує на увагу новий перспективний метод діагностики — так звана рідинна біопсія (liquid biopsy). Він передбачає використання рідин організму (найчастіше — крові) з метою ідентифікації вільно циркулюючих пухлинних клітин, безклітинної пухлинної ДНК або РНК. При дослідженні фрагментів циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) здійснюють пошук специфічних мутацій, відомих як «мутації соматичних драйверів», використовуючи новітні методи цифрової полімеразної ланцюгової реакції або секвенування ДНК. Існує кілька суттєвих клінічних переваг рідинної біопсії, серед яких фахівці вказують на її роль в ранній діагностиці раку та прогнозуванні, зокрема верифікації прогресуван-

ня неоплазми або оцінки відповіді на лікування [18]. Наведені переваги поступово стають реальністю для менеджменту хворих на рак ЩЗ, при цьому метод дає можливість порівняти отримані результати з традиційними пухлинними маркерами, що використовуються для моніторингу пацієнтів, такими як ТГ чи КТ.

Наразі існує ряд обмежень для широкого практичного використання нового підходу. За результатами досліджень ІТОГ (International Thyroid Oncology Group), для папілярного та МРЩЗ частота співвідношення результатів рідинної біопсії та мутацій, фактично виявлених у тканині пухлини пацієнта, становила менше 50 %; натомість у пацієнтів з анапластичним раком ЩЗ співвідношення результатів рідинної і тканинної біопсії перевищило 80 % [19]. Ймовірно, рідинна біопсія відіграватиме більшу роль у виявленні прогресування різних типів новоутворень ЩЗ та їх відповіді на лікування. Наприклад, у пацієнтів із медулярною карциномою виявлення циркулюючої ДНК, яка містить мутацію RET M918T, є кращим критерієм виживання, ніж час подвоєння КТ сироватки [19]. При анапластичному раку ЩЗ, для якого відсутні стандартні сироваткові маркери, рідинна біопсія може бути використана як ранній індикатор реакції або її відсутності на лікування.

Сподіваємось, що генетичний скринінг в Україні раніше чи пізніше увійде в стандартний алгоритм обстеження при підозрі на спадковий характер новоутворень ЩЗ. Проте вже зараз, за обмежених можливостей, ретельне вивчення індивідуального та родинного анамнезу пацієнта, ширше і раціональне використання лабораторного обстеження на КТ, РЕА, а також ХгА, ПКТ, кальцій, паратгормон, катехоламіни, дають змогу суттєво поліпшити передопераційну діагностику як спорадичного МРЩЗ, так і синдрому МЕН-2, активно виявляти хворих родичів, своєчасно здійснювати радикальне лікування з подальшим активним спостереженням. Що стосується ДРЩЗ, то динаміка рівня ТГ у сироватці крові залишається наріжним каменем моніторингу пацієнтів після первинного радикального лікування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299  $\mu\text{g/L}$ : a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1271-80. doi: 10.1210/jc.2012-3952.
2. Grünwald F, Derwahl K-M. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Berlin: Lehmanns Media; 2014. 133 p. (in German).

3. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104 Suppl 3:898S-901S. doi: 10.3945/ajcn.115.110395.
4. Kaminskyi OV, Afanasyev DY, Kovalenko OM, Tepla OV, Cheren'ko SM, authors; Kaminskyi OV, editor. Standarty nadannja medychnoi' dopomogy hvorym z patologichnymy stanamy shhytopodobnoi' zalozy v umovah dii' negatyvnyh chynnykiv dovkillja: metodychnyj posibnyk [Standards for providing medical care to patients with pathological conditions of the thyroid gland under the influence of negative environmental factors: a methodological guide]. Kyiv: Start-98; 2015. 224 p. (in Ukrainian).
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma, Version 2.2015. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
6. Makar RD, Safonova OV, Chernova NV. Funkcional'na diagnostyka v klinichnij tyreoi'dologii': posibnyk dlja likariv [Functional diagnostics in clinical thyroidology: a manual for doctor]. Lviv; 2006. 64 p. (in Ukrainian).
7. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1352-9. doi: 10.1210/jc.2010-2708.
8. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju097. doi:10.1093/jnci/dju097.
9. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup>ed. Geneva: World Health Organization; 2007. 98 p.
10. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid*. 2014 Aug;24(8):1195-209. doi: 10.1089/thy.2014.0052.
11. Kvacheniuk AM, Reyzin DV. Current state of diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;(64):45-61. doi: 10.22141/2224-0721.8.64.2014.77863. (in Ukrainian).
12. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
14. Woliński K, Kaznowski J, Klimowicz A, et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer - comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):434-437. doi: 10.5603/EP.a2017.0038.
15. Trimboli P, Seregni E, Treglia G, Alevizaki M, Giovanella L. Procalcitonin for detecting medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Jun;22(3):R157-64. doi: 10.1530/ERC-15-0156.
16. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1;12(1):1-9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
17. Trimboli P, Giovanella L. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma: a systematic review of the literature. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Sep 1;53(10):1507-14. doi: 10.1515/cclm-2015-0058.
18. Von Bubnoff N. Liquid biopsy: approaches to dynamic genotyping in cancer. *Oncol Res Treat*. 2017;40(7-8):409-416. doi: 10.1159/000478864.
19. International Thyroid Oncology Group (ITOG). Liquid Biopsy for Thyroid Cancer - Where we are now and where we are heading. Available from: <https://www.itog.org/liquid-biopsy-thyroid-cancer-%E2%80%93-where-we-are-now-and-where-we-are-heading>.

Отримано 27.02.2019 ■

Макар Р.Д., Вовк В.И., Павловский И.М.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

### Опухолевые маркеры в сыворотке крови при заболеваниях щитовидной железы

**Резюме.** В статье освещена роль сывороточных опухолевых маркеров в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы, прежде всего различных форм рака. Систематизированы клинические показания к назначению и современные рекомендации по оценке результатов определения тиреоглобулина, кальцитонина,

раково-эмбрионального антигена. Указаны перспективы использования тестов на прокальцитонин, хромогранин А, а также отдельных молекулярно-генетических исследований.

**Ключевые слова:** щитовидная железа; опухолевые маркеры; тиреоглобулин; кальцитонин

R.D. Makar, V.I. Vovk, I.M. Pavlovsky

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Serum tumor markers in thyroid diseases

**Abstract.** The article highlights the role of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of thyroid diseases, primarily various forms of cancer. Clinical indications for the prescription and current recommendations for evaluating the results of thyroglobulin, calcitonin, and carcinoembryonic antigen

determination are systematized. Prospects for the use of procalcitonin, chromogranin A tests, as well as individual molecular genetic studies are presented.

**Keywords:** thyroid gland; tumor markers; thyroglobulin; calcitonin