



УДК 616.441-008.6-089.87-07

О.С. Олифирова, С.В. Княлян

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ ПРИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-20, e-mail: agma@nm.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Проведено исследование онкомаркеров (галектин-3, РЭА, тиреоглобулин, ХГЧ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа у больных высокодифференцированным раком (37) и доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (43) в предоперационном периоде. Значения галектин-3 и РЭА в сыворотке крови у больных раком были достоверно выше, чем у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Значимых различий в содержании тиреоглобулина при раке и доброкачественных заболеваниях щитовидной железы не выявлено. Полученные данные позволяют предположить возможность определения галектин-3 и РЭА в качестве дополнительных параметров для комплексной дифференциальной диагностики высокодифференцированного рака щитовидной железы методом ИФА.

Ключевые слова: онкомаркеры, узловые образования щитовидной железы.

O.S. Olifirova, S.V. Knalyan

THE RESULTS OF INVESTIGATION OF TUMOR MARKERS IN THYROID NODULES

Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

Summary

Tumor markers (galectin-3, CEA, thyroglobulin, HCG) were analyzed in serum of the patients with highly differentiated thyroid cancer (37) and benign diseases of the thyroid gland (43) in the preoperative period by enzyme immunoassay. In serum of the patients with thyroid cancer the values of galectin-3 and CEA were significantly higher than in patients with benign thyroid disease. There were not significant differences in the level of thyroglobulin with thyroid cancer and benign thyroid diseases. The obtained results give us an opportunity to determine galectin-3 and CEA as an additional level for the complex differential diagnosis of highly differentiated thyroid cancer by using the enzyme immunoassay ELISA.

Key words: tumor markers, enzyme immunoassay, thyroid nodules.

Вопросы дифференциальной диагностики и выбора рациональной хирургической тактики при узловых заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) продолжают оставаться актуальными. Особенно остро эта проблема стоит в регионах природного йододефицита, к которым относится территория Дальнего Востока и Сибири. Диагностика III-IV стадий высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ) зачастую не представляет трудности и может основываться на результатах ультразвукового и цитологического исследований. Значительно сложнее диагностика I-II стадий ВДРЩЖ, особенно в случаях неопределенного цитологического диагноза, к которым относится «фолликулярная опухоль» [7, 11]. В стандарты обследования больных для выявления онкологических

заболеваний включают серологические онкомаркеры (ОМ) [6]. Однако специфические ОМ для диагностики ВДРЩЖ пока не предложены. Кроме того, информации о целесообразности их исследования у больных с узловыми образованиями ЩЖ недостаточно, и она носит противоречивый характер [1, 4]. Поэтому изучение диагностических возможностей новых и традиционно применяемых ОМ, имеет научно-практический интерес. К числу новых серологических ОМ относится галектин-3, успешно зарекомендовавший себя в диагностике ВДРЩЖ при иммуноцитологическом и иммуногистохимическом исследованиях [2, 5, 8]. Галектин-3 – это β-галактозид-связывающий белок, принадлежащий к семейству галектинов [7, 8]. Онкомаркерами, получившими сравнительно широкое

применение в клинической практике, являются тиреоглобулин (ТГ) раково-эмбриональный антиген (РЭА) и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). ТГ – высокомолекулярный гликопротеин, являющийся матрицей для синтеза гормонов ЩЖ. Исследование ТГ применяют для оценки радикальности оперативного лечения РЩЖ в послеоперационном периоде [9, 10, 12]. РЭА является гликопротеином – маркером опухолевого роста эмбриональных белков и экспрессируется при опухолях различных локализаций, а также медуллярном РЩЖ. ХГЧ – плацентарный гормон, схожий по своей структуре с ТТГ; по некоторым данным ХГЧ может быть использован для дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ [4].

Цель исследования – оценка диагностической значимости галектина-3, ТГ, РЭА и ХГЧ в сыворотке крови у больных с узловыми образованиями ЩЖ.

Материалы и методы

Проведено исследование ОМ в сыворотке крови у 80 больных, из них женщины – 74 (92,5 %), мужчины – 6 (7,5 %). Средний возраст – 50,4±0,5 лет. Длительность анамнеза – 5,8±1,5 лет. Эутиреоз был у 67 (83,7 %), тиреотоксикоз – у 7 (8,8 %), гипотиреоз – у 6 (7,5 %) больных. Для сравнительной оценки результатов были выделены две группы больных. В 1-ю группу вошли больные ВДРЩЖ (37): Т1N0M0 – 13, Т2N0M0 – 15 и Т3N0M0 – 9. Папиллярный РЩЖ был у 21 больного, фолликулярный РЩЖ – у 16. 2-ю группу составили больные (43) с узловыми формами доброкачественных заболеваний ЩЖ (ДЗЩЖ): узловой коллоидный зоб – 25 (58,1 %), аденомы ЩЖ – 16 (37,2 %), аутоиммунный тиреодит – 2 (4,7 %). Больных ВДРЩЖ со стадиями Т4 или любой Т с установленными метастазами не включали в исследование. Контрольная группа (КГ) – 15 практически здоровые люди–доноры. ОМ исследовали методом ИФА автоматизированным анализатором «Multiscan EX» (Финляндия). Галектин-3 определяли иммуноферментным набором human Galectin-3 ELISA фирмы Bender MedSystems (Австрия), предназначенным для исследовательских целей; ТГ – набором Российских производителей ТироидИФА-ТГ; РЭА – набором ОнкоИФА – РЭА; ХГЧ – набором Гонадотропин ИФА-ХГЧ-1. Для обработки результатов использовали метод ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа с построением ROC-кривой. Объективную оценку качества ОМ определяли по численному показателю площади под ROC-кривой (AUC) [3]. За критерий выбора оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) принимали показатель с максимальной суммой чувствительности и специфичности [3]. Математическую обработку проводили с помощью прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) и Microsoft Office Excel 2007. Количественные параметры приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й – нижний квартиль и 75-й – верхний квартиль). Для анализа различий применяли непараметрические методы: критерий Уитни – Манна, критерий Уилкинсона, критерий знаков. Степень отличий считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования, диапазон значений галектина-3 в КГ составлял 0,08 нг/мл – 0,9 нг/мл, в 1-й группе – 0,08 нг/мл – 4,4 нг/мл, а во 2-й группе – 0–1,6 нг/мл. Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных 1-й группы (1,6 нг/мл [0,8; 2,5]) был значимо выше по сравнению с донорами (0,7 нг/мл; $p < 0,05$ [0,2; 0,9]) и больными 2-й группы (0,8 нг/мл; $p < 0,05$ [0,1; 0,9]). Значимых различий в уровне содержания галектина-3 во 2-й группе и КГ не отмечено. В результате ROC-анализа определен диагностический порог галектина-3 $> 1,6$ нг/мл, при котором была отмечена максимальная сумма чувствительности (51,4 %) и специфичности (95,3 %) в дифференциальной диагностике ВДРЩЖ, что с учетом экспертной шкалы для значений AUC (0,79±0,05) является хорошим результатом [2]. Установлена стадиезависимость галектина-3 в сыворотке крови, которая проявлялась достоверным повышением содержания галектина-3 по мере прогрессирования роста злокачественной опухоли от стадии Т1 до стадии Т3.

Таким образом, можно считать, что галектин-3 в сыворотке крови проявил свойства ОМ [5]. В частности, у больных с узловыми образованиями при ВДРЩЖ наблюдалось значимое повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови по сравнению с ДЗЩЖ, специфичность составляла 95,3 %, а чувствительность 51,4 %, наблюдалась стадиезависимость.

Диапазон значений тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови КГ составлял 13,7 нг/мл – 108,3 нг/мл, в 1-й группе – 2,1 нг/мл – 521,8 нг/мл, а 2-й группе – 3,8 нг/мл – 586 нг/мл. Уровень ТГ у больных 2-й группы был значимо выше (220 нг/мл [51,1; 361]), чем в КГ (32 нг/мл; $p < 0,05$ [27,2; 45,2]) и у больных 1-й группы (40,8 нг/мл; $p < 0,05$ [20,7; 128,3]). Показатели содержания ТГ в КГ и 1-й группе не имели значимых различий. Из этих данных следует, что уровень ТГ в сыворотке крови был выше при ДЗЩЖ, чем у больных ВДРЩЖ. Поэтому исследование ТГ в качестве ОМ в дооперационном периоде нецелесообразно, что соответствует заключениям других авторов [8, 9, 10].

Диапазон значений раково-эмбрионального антигена (РЭА) в КГ был 0,1 нг/мл – 1,3 нг/мл, в 1-й группе – 0 нг/мл – 7,0 нг/мл, а 2-й группе – 0–3,5 нг/мл. Уровень РЭА у больных 1-й группы (2,8 нг/мл [1,2; 4,6]) был большим, чем в КГ (0,8 нг/мл; $p < 0,05$ [0,3; 1,0]) и 2-й группе (0,8 нг/мл; $p < 0,05$ [0,3; 1,0]). В качестве диагностического порога установлен уровень РЭА $> 2,0$ нг/мл, при котором отмечена максимальная сумма чувствительности (66,7 %) и специфичности (91,3 %) в дифференциальной диагностике ВДРЩЖ. Площадь под ROC-кривой (AUC) РЭА сыворотки крови составила 0,87±0,04, что с учетом экспертной шкалы относится к очень хорошим результатам [2]. Установлена стадиезависимость РЭА в сыворотке крови при ВДРЩЖ. Исходя из этих данных, РЭА можно использовать в качестве ОМ для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ.

Диапазон значений хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови КГ находился в

границах 0-2,7 МЕ/л, в 1-й группе – 0-4,2 МЕ/л, а 2-й группе – 0-4,6 МЕ/л. Уровень ХГЧ у больных 1-й группы (1,1 МЕ/л [0,4; 3,0]) значительно не отличался от этого показателя в КГ (1,0 МЕ/л; $p>0,05$ [0; 1,5]) и больных 2-й группы (1,1 МЕ/л; $p>0,05$ [0,7; 2,1]). Полученные данные не позволяют использовать ХГЧ как онкомаркер для дифференциальной диагностики ВДРЩЖ.

Таким образом, проведенные исследования серологических ОМ (галектин-3, ТГ, РЭА, ХГЧ) у больных с узловыми образованиями ЩЖ показали их разные диагностические характеристики. Диагностически эффективными ОМ оказались галектин-3 и РЭА, отвечающие критериям, предъявляемым к онкомаркерам [5]. Содержание галектин-3 и РЭА было достоверно большим при ВДРЩЖ, чем при ДЗЩЖ; при установленном диагностическом пороге чувствительность ОМ превышала 50 %, а специфичность – 90 %; наблюдалась стадиезависимость, проявляющаяся повышением уровня ОМ по мере прогрессирования опухолевого роста.

Несмотря на сравнительно невысокие показатели чувствительности указанных ОМ, их включение в

программу обследования позволило повысить эффективность дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Чувствительность стандартных методов исследования (УЗИ ЩЖ и цитологическое исследование) при этой патологии составила 83,8 %, а специфичность – 65,1 %. Дополнительное включение в комплексную диагностику ВДРЩЖ этой же группы больных галектин-3 позволило повысить чувствительность до 92 %, РЭА – до 94,4 %, а специфичность – до 97,7 % и 96,2 % соответственно.

Выводы

1. При ВДРЩЖ наблюдается значимое увеличение содержания в сыворотке крови галектин-3 и РЭА по сравнению с ДЗЩЖ, что позволяет считать их диагностически эффективными серологическими ОМ.

2. Включение галектин-3 и РЭА в комплексную диагностику ВДРЩЖ позволяет повысить показатели чувствительности и специфичности – за счет галектин-3 – до 92 % и 97,7 %; РЭА – до 94,4 % и 96,2 % соответственно.

Литература

1. Кналян С.В., Олифирова О.С., Трынов Н.Н. и др. Результаты исследования онкомаркеров при узловой патологии щитовидной железы // Практическая медицина. – 2013. – Т. 67, № 2. – С. 149-152.
2. Коган Е.А., Петунина Н.А., Чернышова Т.В. и др. Определение экспрессии галектин-3 в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 45-49.
3. Королук И.П. Медицинская информатика. – Самара: ООО «Офорт», 2012. – С. 223–228.
4. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 2005. – С. 59-66.
5. Семенов Д.Ю., Зарайский М.И., Колоскова Л.Е. и др. Комбинированный анализ выявления мутации гена BRAF и экспрессии галектин-3 в дооперационной диагностике рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 49-56.
6. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 147-154.
7. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. и др. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной

диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 22-26.

8. Bartolazzi A., Orlandi F., Saggiorato E., et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 508-510.

9. Gorges 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. – Vol. 153, № 1. – P. 49-55.

10. Ibrahimasic T., Nixon I.J., Palmer F.L., et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer – is there a need for radioactive iodine therapy // Surgery. – 2012. – Vol. 152, № 6. – P. 1096-1105.

11. Mehanna R., Murphy M., McCarthy J., et al. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma. Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, № 5. – P. 1305-1309.

12. Spencer C.A. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3702-3704.

Literature

1. Knalyan S.V., Olifirova O.C., Trynov N.N., et al. Study results of investigation of tumor markers in nodular thyroid gland // Practical medicine. – 2011. – Vol. 67, № 2. – P. 149-152.
2. Kogan E.A., Petunina N.A., Chernyshova T.V., et al. Determination of galectin-3 expression in the tissue of follicular thyroid tumors // Clinical and experimental thyroidology. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 45-49.
3. Koroljuk I.P. Medical Informatics. – Samara: Ltd «Ofort», 2012. – P. 223-228.

4. Pinsky S.B., Kalinin A.P., Byeloborodov V.A. Diagnosis of thyroid diseases. – M.: Medicine, 2005. – P. 59-66.

5. Semenov D.Yu., Saraisky M.I., Koloskova L.E., et al. Combined analysis of BRAF gene mutation and galectin-3 expression in preoperative diagnostics of thyroid cancer // Clinical and experimental thyroidology. – 2011. – Vol. 7, № 2. – P. 49-56.

6. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. General views of the serological biomarkers and their place in oncology // Practical Oncology. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 147-154.

7. Troshina E.A., Masurina N.V., Abesadse I.A., et al. Molecular markers in differential diagnostics of follicular neoplasms of the thyroid // Clinical and experimental thyroidology. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 22-26.

8. Bartolazzi A., Orlandi F., Saggiorato E., et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 508-510.

9. Gorges 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. – Vol. 153, № 1. – P. 49-55.

10. Ibrahimasic T., Nixon I.J., Palmer F.L. et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer – is there a need for radioactive iodine therapy// Surgery. – 2012. – Vol. 152, № 6. – P. 1096-1105.

11. Mehanna R., Murphy M., McCarthy J., et al. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, № 5. – P. 1305-1309.

12. Spencer C.A. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3702-3704.

Координаты для связи с авторами: *Олифирова Ольга Степановна* – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой хирургических болезней факультета последипломного образования АГМА, тел. +7-914-554-46-52, e-mail: olif.oc@mail.ru; *Княлян Софья Владимировна* – аспирант кафедры хирургических болезней факультета последипломного образования АГМА, тел. 8-(4162)-42-97-43, e-mail: sofyaknalyan@mail.ru.

