

# Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2)

Н.Я. Кобринська,  
В.М. Пушкарьов,  
Н.І. Левчук,  
О.І. Ковзун,  
І.І. Комісаренко,  
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Рак викликається низкою факторів, включаючи хімічний канцерогенез, соматичні мутації, епігенетичні зміни та вірусні інфекції. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через утворення метастазів. У випадку папілярної карциноми щитоподібної залози (ПК ЩЗ) метастази формуються не так часто, як при інших типах раку та все ж спостерігаються рецидиви хвороби з появою метастазів у лімфатичних вузлах, легенях, кістках. Особливу небезпеку становлять радіюдорезистентні метастази, які є основною причиною летальних випадків. Тому дослідження метастатичних маркерів є важливим на перед- і післяопераційному етапах лікування хворих з метою оцінки ймовірності виникнення метастазів у найближчій та віддаленій перспективах. **Мета дослідження.** Огляд літератури присвячено опису найбільш відомих маркерів метастазування ЩЗ. **Матеріал і методи.** За ключовими словами «маркери метастазування» ТА «щитоподібна залоза» ТА «папілярна карцинома»; «markers of metastasis» AND «thyroid» AND «papillary carcinoma», проведено пошук джерел у наукових базах ResearchGate, PubMed® та Google Scholar. Для поглибленого аналізу було відібрано 33 літературних джерела. **Результати.** Підкреслюється важливість визначення факторів, які сприяють формуванню преметастатичних ніш при карциномах ЩЗ та радіюдорезистентності. Головна увага приділяється маркерам метастазування ЩЗ, які беруть участь у перетворенні пухлинних клітин у метастатичні та в епітеліально-мезенхімальному переході (epithelial-mesenchymal transition, EMT). Аналізується значущість таких маркерів метастазування ЩЗ, як сурвівін, трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) та його ізоформа DEx3, регулятори EMT – Е-кадгерин/Н-кадгерин, віментин, S100A4, Інтерактор Абельсона 1, матриксні металопротеази (matrix metalloproteinases, MMPs), фактор росту фібробластів 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19), фактор, що індукується гіпоксією-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ), ендотеліальний фактор росту судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), муцини, мембранні білки й білки цитоскелета – фібронектин, інтегрини, альфа-актин гладких м'язів ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA),

синдекани, кінази сімейства Src, вісь CXCL12/CXCR4, маркери ракових стовбурових клітин CD133, CD44 (CD44v6), маркери проліферації Ki-67, ядерний антиген проліферуючих клітин (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) та циклін D1. Особливий інтерес викликають маркери, які можна виявити в плазмі крові в доопераційний період – амінокислоти, фосфоліпіди, MMP-2/9, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1/2, TIMP-1/2), білок судинної адгезії-1 (vascular adhesion protein-1, VAP-1), фрагмент СК19 – CYFRA21-1. **Висновки.** Дослідження молекулярних біомаркерів метастазування з високою специфічністю та чутливістю при карциномах ШЗ може допомогти у визначенні об'єму хірургічного втручання та подальшої терапії радіоїодом.

**Ключові слова:** цитоподібна залоза, папілярна карцинома, метастази, маркери метастазування.

### Маркери метастазування у диференційованих карциномах ШЗ

*Маркери ЕМТ.* ЕМТ є одним із ключових етапів метастатичного процесу. В основі ЕМТ процесу лежить придбання мезенхімальних маркерів, таких як віментин або S100A4 (S100 кальційзв'язуючий білок A4, також відомий як фібробласт-специфічний білок 1 (fibroblast specific protein 1, FSP1)) епітеліальними клітинами карциноми, пов'язане з підвищеним метастатичним потенціалом, як і ядерна надекспресія  $\beta$ -катеніну та втрата молекул адгезії епітеліальних клітин, таких як Е-кадгерин. Ініціація експресії FSP1 і, можливо, DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2), пов'язана з порушенням базальної мембрани [1-4]. Підвищена кількість HSP47, колагену I ( $\alpha 1$ ), колагену 2 ( $\alpha 2$ ), N-кадгерину або віментину, ядерна релокалізація CBF-A (CArG box-binding factor-A) або  $\beta$ -катеніну/LEF (lymphoid enhancer factor), початок експресії факторів транскрипції: Snail, Slug, Twist, втрата або часткова втрата маркерів епітелію, таких як цитокератин, Е-кадгерин, білка щільних контактів (zonula occludens-1, ZO-1) асоціюється з ЕМТ. Для моніторингу прогресу ЕМТ часто використовується заміна Е-кадгерину на N-кадгерин, який експресується в мезенхімальних клітинах, фібробластах та клітинах раку. Уп-регуляція білка позаклітинного матриксу (ПКМ) ламініну 5 ( $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ ) асоціюється з ЕМТ 3 типу – у злоякісних пухлинах. Ламінін 5, що виявляється в переривчастих структурах ламіну, пов'язаний з інвазивними пухлинами [3].

*N-кадгерин.* N-кадгерин – молекула клітинної адгезії, яка відіграє важливу роль в ЕМТ. Ознакою ЕМТ є так званий «перемикач кадгеринів», втрата Е-кадгерину та підвищена експресія N-кадгерину *de novo*. Цей процес пов'язаний зі збільшенням міграційної та інвазивної здатності пухлинних клітин та гіршим прогнозом

для пацієнтів. Рівень експресії N-кадгерину був значно вищим у тканині ПК, ніж у нормальній тканині ШЗ. N-кадгерин стимулює пухлиноутворення в ШЗ шляхом посилення клітинної проліферації та інгібування апоптозу. Крім того, він сприяє метастатичному потенціалу пухлини через процеси деградації ПКМ, посилення експресії MMP та транскрипції генів, пов'язаних з індукцією метастатичної активності. Значні відмінності були виявлені між пацієнтами з метастазами в лімфатичні вузли (МЛВ) і без них. N-кадгерин впливає на цитоскелет, адгезію клітин, взаємодіє з мембранними рецепторами, що може сприяти розвитку раку та набуттю більш агресивних ознак [5].

*Сурвівін і PCNA.* Сурвівін, білок, що належить до сімейства інгібіторів апоптозу, бере участь у регуляції клітинного циклу та проліферації. Він переважно виявляється в ракових пухлинах, тому експресія сурвівіну стала значущим діагностичним і прогностичним маркером, а також мішенню для протипухлинної терапії. Експресія сурвівіну у фолікулах ШЗ зростає разом зі ступенем дедиференціації. Надмірна кількість сурвівіну спостерігалася в диференційованих та медулярних карциномах ШЗ. Однак не було різниці між фолікулярною карциномою й аденомою ШЗ. Два варіанти сплайсингу сурвівіну 2В і DEx3 демонструють різні біологічні властивості. Сурвівін 2В бере участь у апоптозі. Сурвівін DEx3 пов'язаний з агресивністю пухлини та поганим прогнозом при багатьох типах раку. Є дані щодо надмірної експресії сурвівіну та його мРНК DEx3 при карциномах ШЗ [6]. У ПК спостерігається суттєва експресія сурвівіну. Більше його в пухлинах із МЛВ і віддаленими метастазами. Інтенсивність утворення сурвівіну в метастазах така ж, як і в первинних пухлинах. Посилення експресії сприяє прогресуванню пухлини до агресивного та недиференційованого фено-

## Огляди

типу [7]. Асоціація високих рівнів коекспресії VEGF-C, сурвівіну та активної MMP-9 із лімфатичними метастазами й локальною інвазивністю ПК говорить про їх потенційну корисність як прогностичних біомаркерів агресивної ПК [3, 8].

PCNA бере участь у реплікації ДНК, тому його рівень корелює зі швидкістю поділу клітини. Експресія сурвівінів і PCNA в злоякісних пухлинах ЩЗ була значно вищою порівняно з доброякісними ураженнями. Крім того, кількість PCNA є найкращим провісником РЩЗ. За нашими даними, експресія PCNA в карциномах ЩЗ суттєво посилювалась. Причому, якщо в інкапсульованих пухлинах це перевищення становило 185%, то в неінкапсульованих, метастазуючих пухлинах кількість PCNA вище від норми в середньому більш ніж у 3 рази, а в окремих пухлинах із метастазами в легені – навіть у 4 рази (6,215 Од/мг білка в пухлинах проти 1,539 Од/мг білка в умовно-нормальній тканині) [9]. Порівняно з PCNA, експресія сурвівіну DEx3 демонструє вищу специфічність з аналогічною чутливістю. Дослідження також продемонструвало сильну позитивну кореляцію між експресією сурвівіну DEx3 і PCNA та ураженнями ЩЗ.

Отже, експресія сурвівіну DEx3 має високу специфічність і чутливість для розрізнення злоякісних і доброякісних типів пухлин ЩЗ. Його можна вважати біологічним маркером злоякісності ЩЗ і застосовувати в клінічній практиці [6].

Також може бути корисним тестування рівня сурвівіну, як біомаркера, у сироватці крові, що можна визначати до хірургічного втручання. Він досліджувався в деяких роботах, для визначення можливості його використання для скринінгу, раннього діагностичного тесту та подальшого спостереження. Як експресія в пухлинах, так і високі рівні сурвівіну в сироватці крові можуть бути пов'язані з поганим прогнозом у пацієнтів із деякими типами раку, зокрема й ЩЗ [10].

**Антиген Ki-67.** Антиген Ki-67 є білком, присутнім під час активних фаз клітинного циклу і відсутнім під час неактивних фаз. Таким чином, він є важливим маркером для оцінки проліферативної активності клітин. Відсоток пухлинних клітин, позитивних щодо ядерного забарвлення Ki-67, описується за допомогою індексу мічення Ki-67(LI). Ki-67LI потенційно може застосовуватися для оцінки уражень ЩЗ: визначення зло-

якісних і доброякісних пухлин і прогнозування прогресування та наслідків. Однак у випадках раку ЩЗ роль Ki-67 все ще сумнівна. Ki-67 є перспективним маркером для сепарації доброякісних пухлин від диференційованих карцином, демонструючи високу чутливість і специфічність [11, 12]. Якщо розглядати фолікулярну карциному (ФК) або ПК окремо, то результати будуть дещо неоднозначними. Наприклад, за Ki-67 можна відрізнити ПК від ФК і ФА, але індекс Ki-67 не відрізнятиметься, якщо ПК порівнювати з вузловим зобом. Також виявили, що вузловий зоб менш інтенсивно експресує Ki-67, ніж ФА [12]. Агресивні варіанти ПК були пов'язані з вищим рівнем Ki-67LI, ніж класичні. Інтенсивність експресії Ki-67 також має тенденцію бути вищою в пацієнтів із супутнім тиреоїдитом [7, 12].

**Інтерактор Абельсона 1 (ABI1).** ABI1 кодує клас адаптерних білків, які можуть утворювати комплекси з одним або декількома білками – WAVE2, NWASP, EPS8 і PI3K, що беруть участь у патофізіологічних процесах. Показано, що ABI1 є ключовим регулятором ЕМТ через модуляцію сигнальної осі WNT5a-FYN-STAT3 – головного драйвера опосередкованої WNT5a клітинної міграції та ЕМТ [13]. Дослідження *in vitro* та *in vivo* і клінічні тести показали, що аномальна експресія та фосфорилування ABI1 відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні багатьох пухлин [13]. ABI1 функціонує як онкоген при колоректальному раку, у злоякісних пухлинах молочної залози, печінки, підшлункової залози та яєчників, і пацієнти, які страждають на ці захворювання з високою експресією ABI1, характеризуються високим рівнем метастазування та поганим прогнозом [13, 14].

**Муцини.** Експресія MUC15 сильно корелює з прогресуванням РЩЗ і відіграє найважливішу роль в опосередковуванні стовбурових властивостей клітин пухлин ЩЗ. Висока експресія MUC15 в пухлинах корелює з віком, віддаленими метастазами та наявністю мультифокальності. Ектопічна експресія MUC1 підвищує рівень маркерів ракових стовбурових клітин (PCK), таких як OCT4, SOX2, ALDH1A1, IL-6 та CXCR4. Вважається, що up-регуляція MUC1 суттєво сприяє агресивності ПК, а експресія MUC4 спостерігається у 20% клітин ПК [3, 15].

**Циклін-D1.** Циклін D1 контролює фазу G1/S клітинного циклу. Зміни в експресії цикліну призводять до втрати контролю над нормаль-

ним поділом клітин і індукують онкогенез. Над-експресія була помічена в різних типах раку, включаючи рак ЩЗ. Циклін D1 частіше експресується при злоякісних, ніж доброякісних ураженнях ЩЗ. Попри деякі відмінності в даних, надмірна експресія була значною мірою пов'язана з більш агресивним фенотипом, включаючи наявність екстратиреоїдного розповсюдження (extrathyroidal extension, ETE), метастази, ризик рецидиву та відсутність відповіді на лікування. Циклін D1 із високою чутливістю та специфічністю можна використовувати як предиктор раку в матеріалі FNAВ. Посилена експресія цикліну D1 була предиктором ETE, метастазів у середині залози й МЛВ [7, 16].

*CXCR4* відомий як прогностичний біомаркер для багатьох видів раку, зокрема й раку ЩЗ. Вісь *CXCR4/CXCL12* активує фізіологічні процеси, пов'язані з ростом пухлини, виживанням, інвазією та хомінгом. *CXCL12* рекрутує *CXCR4*+ запальні, судинні та стромальні клітини до пухлинного мікрооточення (ПМО) і їхній сигналінг призводить до агресивного росту пухлини та стовбуровості шляхом секреції цитокінів, хемокінів і факторів росту. *CXCR4/CXCL12* також відіграє важливу роль у забезпеченні виживання та стійкості ракових клітин до ліків через сигналінг інтегринів та адгезію до ПКМ, що призводить до активації антиапоптичних шляхів. VEGF, FGF, MMP та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) відіграють ключову роль в ангиогенезі через сигнальні ефекти *CXCR4*. Показано, що ламініни, сімейство глікопротеїнів базальної мембрани, можуть ініціювати перехресні зв'язки між VEGF, інтегрином  $\alpha 2\beta 1$  та *CXCR4* сприяючи росту пухлини та ангиогенезу [17]. Сигналінг *CXCR4/CXCL12* також бере участь у метастазуванні через стимулювання активації малої GTP-ази RhoA, яка необхідна для ремоделювання ПКМ та спрямованої міграції клітин. Експресія *CXCL12* є найвищою в метастатичних ділянках і може призводити до активації молекул адгезії та секреції MMP, що сприяє метастазуванню. Іншим доказом участі *CXCR4* у метастазуванні є його зв'язок із CD44, трансмембранним глікопротеїном, який тісно взаємодіє з ПКМ. Різні фактори росту та гіпоксичні умови в ПМО сприяють експресії *CXCR4*. Активність *CXCR4* у РСК пов'язана з їх самовідновленням, метастатичним потенціалом і здатністю до виживання [17].

*CD44 (CD44v6)*. CD44 є універсальною поверхневою молекулою, яка існує у вигляді кількох ізоформ і бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Аномальна експресія та дерегуляція CD44 зумовлюють ініціацію та прогресування пухлин. CD44 є біомаркером РСК і сприяє ЕМТ. Він бере участь у проліферації ракових клітин, інвазії, метастатичній активності та стійкості до терапії. Крім того, CD44 може слугувати несприятливим прогностичним маркером серед онкологічної популяції клітин та мішенню для терапевтичного втручання. Порушення регуляції CD44 сприяє утворенню пухлин у багатьох органах, включаючи ЩЗ [18]. Варіант 6 CD44 (CD44v6) експресується лише в клітинах ЩЗ, що проліферують, і активується в карциномах. Його посилена експресія пов'язана з агресивною поведінкою та появою метастазів. CD44v6 може бути корисним маркером пухлини для прогнозування ризику бічних шийних LNM у пацієнтів із ПК. Експресія CD44, до того ж сильно корелює з мутацією BRAF. Кількість CD44v6 значно вища в зразках ПК, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ або прилеглий нормальній тканині. ПК із латеральними МЛВ показали більш інтенсивне фарбування CD44v6, ніж без метастазів. Високий рівень білка CD44v6 у зразках ПК може свідчити про прогрес захворювання в пацієнтів на ранніх стадіях. Він може бути прогностичним маркером для МЛВ. За його експресії, індивідуальне лікування необхідно розпочати якомога раніше [7, 19].

*CD133*. Білок CD133 є один із маркерів РСК. Експресія CD133 корелює з самовідновленням клітин, міграцією, інвазією та виживанням в умовах стресу при раку. Експресія CD133 була пов'язана з ко-експресією генів плюрипотентності, які регулюють диференціацію та самооновлення стовбурових клітин [20]. ПМО впливає на експресію CD133 в пухлинних клітинах, і її модуляція може бути частиною адаптивної відповіді. Надійність CD133 як біомаркера для РСК залишається суперечливою, насамперед через наявність CD133-негативних клітин із пухлиногенним потенціалом. Таргетування CD133 підвищує чутливість клітин до традиційної хіміотерапії шляхом пригнічення його надмірної експресії [21].

*Інтегрини*. Зміни в ПКМ і спектрі інтегринів на пухлинних клітинах сприяють дерегуляції їх сигналінгу. Клітини карциноми відокремлю-

## Огляди

ються одна від одної та від суміжних нормальних клітин і розчиняють підлягаючу базальну мембрану через зниження продукції та посилення протеолізу багатьох її компонентів. Згодом ракові клітини рекрутують різні клітини господаря в ПМО, включаючи фібробласти, імунні та ангіогенні ендотеліальні клітини, що сприяє їх інвазивному росту. ПКМ, який спільно виробляється та депонується в позаклітинному просторі пухлинними клітинами та клітинами господаря, зазнає глибоких змін у складі, структурі та механічних властивостях під час прогресування раку. Індукований гіпоксією фактор 1, стимулює продукцію лізилоксидази (lysyl oxidase, LOX), яка зшиває колаген I типу та інші фібрилярні коллагени, збільшуючи жорсткість матриксу пухлини, посилюючи сигналінг інтегринів та проліферацію. Діючи на початку пухлиноутворення, до інвазії, неопластична конверсія глибоко впливає на рівень експресії окремих інтегринів, змінюючи їх спектр на ракових клітинах і провокуючи модифікації в сигналінгу, які підтримують неопластичні трансформації. Активовані K-Ras і BRAF індукують експресію пропухлинних субодиниць інтегрину  $\alpha 6$  і  $\beta 3$  через активацію ERK при деяких видах раку. Дослідження показали, що інтегрини  $\alpha v \beta 3$  і  $\alpha 6 \beta 4$  є позитивними регуляторами пухлиногенезу. Експресія інтегрину  $\alpha 5$  також корелює з метастатичним потенціалом клітин [22].

Наразі необхідно зрозуміти залежність від інтегринів у різних типах раку та встановити відповідні біомаркери, щоб розробити ефективні засоби, які блокують передачу сигналів інтегрину при раку.

### Онкомаркери в крові хворих на рак ЩЗ

У хворих на папілярний рак ЩЗ в сироватці крові порівняно зі здоровими особами знижується кількість валіну, аланіну, креатину, тирозину; стосовно до пацієнтів із доброякісними вузлами, вміст валіну та молочної кислоти також значно зменшується, тоді як порівняно з пацієнтами з аденомою ЩЗ знижується лише рівень молочної кислоти. Дослідження крові пацієнтів із множинним зобом, із ПК та здорових осіб показало, що є досить очевидні варіації в рівнях міоїнозиту, акулячого інозиту, триптофану, аланіну, молочної кислоти, гомоцистеїну, 3-метилглутарової кислоти, аспарагіну та аспартату в зразках сироватки пацієнтів із ПК. Також іс-

точно змінювався вміст аспарагінової кислоти, холіну та ацетаміду. Порівняно з пацієнтами з множинним зобом, зміни в ПК лимонної кислоти, ацетилкарнітину, глутаміну, гомосерину, глутатіону, кінуреніну, ніацину, гіпурової кислоти, тирозину, триптофану,  $\beta$ -аланіну та ксантину були більш вираженими. Була підтверджена діагностична значущість фосфатидилхолінів (34:1), фосфатидних кислот (36:3) і сфінгомієлінів (34:1). Фосфатидилхоліни (34:1) можуть відрізнитися в пацієнтів із вузлами та здоровими особами, тоді як фосфатидні кислоти (36:3) і сфінгомієліни (34:1) можуть відрізнитися в доброякісних та злоякісних вузлах. Вважають, що поєднання цих трьох показників, може бути здатним відрізнити доброякісні та злоякісні вузли ЩЗ від крові здорових людей. Порівняно зі здоровими людьми виявлено, що ліпідний профіль пацієнтів із раком ЩЗ часто демонструє відмінну від інших видів раку тенденцію, а підвищення рівня лізофосфатидилінозитолів (18:0 і 18:1) і лізофосфатидилетаноламіну (18:1 і 18:2) може бути ознакою раку ЩЗ. Фібриноген  $\alpha$  і комплемент C4A/B вважаються потенційними маркерами для діагностики ПК [23-27].

Встановлено, що вміст 1,25(OH)2D3 у сироватці крові хворих на ПК значно нижчий, ніж у здорових людей, тому вітамін D може стати потенційним діагностичним маркером для ПК [27].

Хронічне запалення пов'язане з патогенезом раку, а кальпротектин бере участь у виникненні та розвитку різних запалень. Встановлено, що концентрація кальпротектину в сироватці крові хворих із ПК значно зростала, а потім суттєво знижувалася після тотальної тиреоїдектомії, до рівня близького до здорових осіб. Таким чином, збільшення кальпротектину може бути потенційним маркером окислювального стресу при раку ЩЗ [28].

Деякі дослідження показали інтенсивну експресію мідкіну (плейотропного фактора росту, який значною мірою експресується під час ембріогенезу та регулює клітинний ріст, виживання, міграцію, ангіогенез та антиапоптотичну активність, але зазвичай характеризується низькими рівнями в дорослому віці) у ПК і це пов'язано з клініко-патологічною характеристикою та метастазуванням [29, 30]. В інших роботах підтвердили потенціал мідкіну як маркера раку ЩЗ. Автори використовували 323,12 пг/мл як гра-

ниче значення для розрізнення доброякісних і злоякісних вузлів ЩЗ та отримали показники чутливості, специфічності та діагностичної точності 75,70%, 75,00% і 75,31% відповідно [26, 31].

ММР є цинкзалежною ендопептидазою, функція якої полягає в перетравленні желатину та різноманітних колагенів, і яка бере участь у розвитку багатьох пухлин. Дослідження підтвердили її цінність як діагностичного маркера раку ЩЗ. Концентрація ММР-2 в сироватці крові хворих на ПК більша, ніж у здорових людей, а її рівень може знижуватись після операції. Крім того, це також може мати значний вплив на прогностичну оцінку та лікування. Припустили, що ММР-9, ТІМР-1 і ТІМР-2 здійснюють аналогічні ефекти, а дисбаланс між ММР і ТІМР може спричинити прогресування пухлини [32].

VAR-1 – це молекула адгезії ендотеліальних клітин, яка бере участь у процесі перенесення, ролінгу та адгезії лейкоцитів до запальних місць. Визначення VAR-1 у сироватці крові в пацієнтів із раком ЩЗ та доброякісними аденомами ЩЗ виявило, що рівні VAR-1 у сироватці крові в групі раку ЩЗ були значно нижчими, ніж у здорових осіб контрольної групи та групи з доброякісними вузлами. Це негативно корелювало з концентрацією тиреоглобуліну в сироватці крові в пацієнтів із раком ЩЗ. Оптимальне граничне значення VAR-1 для діагностики раку ЩЗ становило 456,6 нг/мл, зі специфічністю 77,4% і чутливістю 66,7%. Інші автори також підтвердили його цінність як потенційного маркера [33].

CYFRA21-1 – фрагмент СК19, який демонструє великий потенціал у діагностиці метастатичних лімфатичних вузлів ДРЩЗ у поєднанні з FNAВ. Проте він неефективний у розпізнаванні доброякісних і злоякісних вузлів ЩЗ [26].

На даному етапі лікування РЩЗ не можна обмежуватися якимось одним маркером. Потрібно досліджувати комплекс найважливіших маркерів, які характерні для багатьох популяцій клітин пухлини та ПКМ. Особливу цінність можуть мати маркери крові, які легко визначати в доопераційному періоді. Молекулярні біомаркери з високою специфічністю та чутливістю можуть бути корисними для прийняття рішень щодо тиреоїдектомії.

### Список використаної літератури

- Liang H, Zhong Y, Luo Z, Huang Y, Lin H, Zhan S, et al. Diagnostic value of 16 cellular tumor markers for metastatic thyroid cancer: an immunohistochemical study. *Anticancer Res.* 2011;31(10):3433-40.

- Barcus CE, Hwang PY, Morikis V, Brenot A, Pence P, Clarke M, Longmore GD. Tyrosine kinase-independent actions of DDR2 in tumor cells and cancer-associated fibroblasts influence tumor invasion, migration and metastasis. *J Cell Sci.* 2021 Oct 1;134(19):jcs258431. doi: 10.1242/jcs.258431.
- Зінич ПП, Пушкарьов ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкарьов ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія* 2020;25(3):249-264 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia.* 2020;25(3):249-264. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
- Romayor I, García-Vaquero ML, Márquez J, Arteta B, Barceló R, Benedicto A. Discoidin Domain Receptor 2 Expression as Worse Prognostic Marker in Invasive Breast Cancer. *Breast J.* 2022 Mar 7;2022:5169405. doi: 10.1155/2022/5169405.
- Da C, Wu K, Yue C, Bai P, Wang R, Wang G, et al. N-cadherin promotes thyroid tumorigenesis through modulating major signaling pathways. *Oncotarget.* 2017 Jan 31;8(5):8131-8142. doi: 10.18632/oncotarget.14101.
- Waligórska-Stachura J, Sawicka-Gutaj N, Zabel M, Andrusiewicz M, Gut P, Czarnywojtek A, et al. Survivin DEx3 as a biomarker of thyroid cancers: A study at the mRNA and protein level. *Oncol Lett.* 2017 Apr;13(4):2437-2441. doi: 10.3892/ol.2017.5713.
- Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
- Selemetjev S, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Concomitant high expression of survivin and vascular endothelial growth factor-C is strongly associated with metastatic status of lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Can Res Ther.* 2018;14(Suppl):S114-9.
- Гуда ББ, Пушкарьов ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкарьов ВМ, Зурнаджи ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр.* 2015;(10):94-8. doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhi LYU, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac akad nauk Ukr.* 2015;(10):94-8. doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093. Ukrainian).
- Mahmoudian-Sani MR, Alghasi A, Saeedi-Boroujeni A, Jalali A, Jamsidi M, Khodadadi A. Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathol Res Pract.* 2019 Apr;215(4):619-625. doi: 10.1016/j.prp.2019.01.025.
- Zhou Y, Jiang HG, Lu N, Lu BH, Chen ZH. Expression of ki67 in papillary thyroid microcarcinoma and its clinical significance. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1605-8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.4.1605.
- Tang J, Gui C, Qiu S, Wang M. The clinicopathological significance of Ki67 in papillary thyroid carcinoma: a suitable indicator? *World J Surg Oncol.* 2018 May 31;16(1):100. doi: 10.1186/s12957-018-1384-8.
- Lin T, Guo J, Peng Y, Li M, Liu Y, Yu X, et al. Pan-cancer transcriptomic data of ABI1 transcript variants and molecular constitutive elements identifies novel cancer metastatic and prognostic biomarkers. *Cancer Biomark.* 2024;39(1):49-62. doi: 10.3233/CBM-220348.
- Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal.* 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
- Choi C, Thi Thao Tran N, Van Ngu T, Woong Park S, Suk Song M, Hyun Kim S, et al. Promotion of tumor progression and cancer stemness by MUC15 in thyroid cancer via the GPCR/ERK and integrin-FAK signaling pathways. *Oncogenesis.* 2018;7(11):85.
- Teshima M, Tokita K, Ryo E, Matsumoto F, Kondo M, Ikegami Y, et al. Clinical impact of a cytological screening system using cyclin D1

## Огляди

- immunostaining and genomic analysis for the diagnosis of thyroid nodules. *BMC Cancer*. 2019 Mar 18;19(1):245. doi: 10.1186/s12885-019-5452-4.
17. Ullah TR. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J Bone Oncol*. 2019 Jul 16;17:100253. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100253.
  18. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Dec 10;9(1):36. doi: 10.1186/s40164-020-00192-0.
  19. Su M, Wang P, Wang X, Zhang M, Wei S, Liu K, et al. Nuclear CD44 Mediated by Importin  $\beta$  Participated in Naive Genes Transcriptional Regulation in C3A-iCSCs. *Int J Biol Sci*. 2019 May 11;15(6):1252-1260. doi: 10.7150/ijbs.28235.
  20. Hatina J, Kripnerová M, Houdek Z, Pešta M, Tichánek F. Pluripotency Stemness and Cancer: More Questions than Answers. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1376:77-100. doi: 10.1007/978-94-007-663-6.
  21. Moreno-Londoño AP, Robles-Flores M. Functional Roles of CD133: More than Stemness Associated Factor Regulated by the Microenvironment. *Stem Cell Rev Rep*. 2024 Jan;20(1):25-51. doi: 10.1007/s12015-023-10647-6.
  22. Cooper J, Giancotti FG. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2019 Mar 18;35(3):347-367. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
  23. Lu ZL, Chen YJ, Jing XY, Wang NN, Zhang T, Hu CJ. Detection and identification of serum peptides biomarker in papillary thyroid cancer. *Med Sci Monit*. 2018;24:1581-1587. doi:10.12659/MSM.907768.
  24. Lee GB, Lee JC, Moon MH. Plasma lipid profile comparison of five different cancers by nanoflow ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2019;1063:117-126. doi:10.1016/j.aca.2019.02.021.
  25. Wojakowska A, Cole LM, Chekan M, Bednarczyk K, Maksymiak M, Oczko-Wojciechowska M, et al. Discrimination of papillary thyroid cancer from non-cancerous thyroid tissue based on lipid profiling by mass spectrometry imaging. *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):2-8. doi: 10.5603/EP.a2018.0003.
  26. Wang W, Chang J, Jia B, Liu J. The Blood Biomarkers of Thyroid Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 6;12:5431-5438. doi: 10.2147/CMAR.S261170.
  27. Zhang T, Zhang H, He L, Wang Z, Dong W, Sun W, Zhang P. Potential Use of 1-25-dihydroxyvitamin D in the Diagnosis and Treatment of Papillary Thyroid Cancer. *Med Sci Monit*. 2018 Mar 19;24:1614-1623. doi: 10.12659/msm.909544.
  28. Tabur S, Korkmaz H, Özkaya M, Elboğa U, Tarakçioğlu M, Aksoy N, Akarsu E. Serum calprotectin: a new potential biomarker for thyroid papillary carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Sep;36(10):7549-56. doi: 10.1007/s13277-015-3468-1.
  29. Choi YW, Kim YH, Lee J, Soh EY, Park TJ, Kim JH. Strong immunoeexpression of midkine is associated with multiple lymph node metastases in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2015;46(10):1557 – 1565. doi:10.1016/j.humpath.2015.06.018.
  30. Kuzu F, Arpacı D, Unal M, Altas A, Haytaoğlu G, Can M, et al. Midkine: A Novel Biomarker to Predict Malignancy in Patients with Nodular Thyroid Disease. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:6035024. doi: 10.1155/2016/6035024.
  31. Li N, Zhang C, Meng Z, Xu K, He X, Yu Y, et al. Changes of serum midkine as a dynamic prognostic factor to monitor disease status in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12242. doi: 10.1097/MD.00000000000012242.
  32. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 23;11:10675-10681. doi: 10.2147/CMAR.S233776.
  33. Baki A, Tosun İ, Yıldız M. Can VAP-1 protein be used as a biomarker in thyroid cancer? *Istanbul Med J*. 2019;20(6):335-340. doi:10.4274/imj.galenos.2019.26817.

## Список скорочень

**ДПК** – дисеміновані пухлинні клітини  
**ДРЩЗ** – диференційований рак щитоподібної залози  
**ЕМТ** – епітеліально-мезенхімальний перехід

**МЛВ** – метастази в лімфатичні вузли  
**ММР** – матриксні металопротеїнази  
**ПК** – папілярна карцинома  
**ПКМ** – позаклітинний матрикс  
**ПМО** – пухлинне мікрооточення  
**РСК** – ракові стовбурові клітини  
**ФК** – фолікулярна карцинома  
**ФН** – фібронектин  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза  
**АВІ1** – інтерактор Абельсона 1  
**DDR2** – рецептор дискоїдинового домену 2  
**PCNA** – ядерний антиген проліферуючих клітин  
**TGF- $\beta$**  – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)  
**VAP-1** – білок судинної адгезії-1

## Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2)

**N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk,**

**O.I. Kovzun, I.I. Komisarenko, M.D. Tronko**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

**Abstract.** Cancer is caused by a number of factors, including chemical carcinogenesis, somatic mutations, epigenetic changes, and viral infections. Most cancer-related deaths occur due to the formation of metastases. In the case of papillary thyroid carcinoma, metastases are not formed as often as in other types of cancer, but relapses of the disease with the appearance of metastases in the lymph nodes, lungs, and bones are still observed. Of particular danger are radioiodine-resistant metastases, which are the main cause of death. Therefore, the study of metastatic markers is important at the pre- and postoperative stages of patients treatment in order to assess the probability of occurrence of metastases in the near and distant future. **The aim.** The literature review is devoted to the description of the most well-known markers of thyroid metastasis.

**Material and methods.** The keywords «markers of metastasis» AND «thyroid» AND «papillary carcinoma» were used to search for sources in the scientific databases ResearchGate, PubMed® and Google Scholar. A total of 33 literature sources were selected for in-depth analysis. **Results.** The importance of identifying the factors that contribute to the formation of premetastatic niches in thyroid carcinomas and radioiodine resistance is emphasized. The main attention is paid to thyroid metastasis markers, involved in the transformation of tumor cells into metastatic ones and in the epithelial-mesenchymal transition. The significance of such markers of thyroid metastasis as survivin, transforming growth factor beta and its DEX3 isoform, regulators of epithelial-mesenchymal transition – E-cadherin/N-cadherin, vimentin, S100A4, Abelson interactor 1, matrix metalloproteases, fibroblast growth factor 19, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, mucins, membrane proteins and cytoskeleton proteins – fibronectin, integrins, alpha-smooth muscle actin, syndecans, Src family kinases, CXCL12/CXCR4

axis, cancer stem cell markers CD133, CD44 (CD44v6), proliferation markers Ki-67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and cyclin D1 is analyzed. Of particular interest are markers that can be detected in blood plasma in the preoperative period – amino acids, phospholipids, MMP-2/9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1/2, vascular adhesion protein –1, CK19 fragment – CYFRA21-1.

**Conclusions.** The study of molecular biomarkers of metastasis with high specificity and sensitivity in thyroid carcinomas can help in determining the extent of surgical intervention and subsequent radioiodine therapy.

**Keywords:** thyroid gland, papillary carcinoma, metastases, markers of metastasis.

**Для цитування:** Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2). *Ендокринологія*. 2024;29(4):372-379. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.

**Адреса для листування:** Пушкарьов Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, лікар хірург-ендокринолог, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І. та Комісаренко І.І. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання й редагування тексту, оформлення та переклад статті; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «544» (N державної реєстрації: 0123U100933).

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 17.09.2024 р.; перероблена 19.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

**For citation:** Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2). *Endokrynologia*. 2024;29(4):372-379. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.

**Correspondence address:** Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Kobrynska N.Ya., Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, surgeon-endocrinologist, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. of Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I. – data analysis, analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation of the article; Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «544» (state registration number: 0123U100933).

**Declaration of ethics:** the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received September 19, 2024; revised November 19, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.