

УДК: 616-006-079.8-611.441

**ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ
МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Аналитический обзор

Е.М Паршков, д.м.н., профессор, И.В Чеботарева, Н.В Северская, к.м.н.

ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ул.
Королева 4, 249036 г., Калужская область, Российская Федерация

Адрес для переписки: Евгений Михайлович Паршков, e-mail: parshkov@mrrc.obninsk.ru

Ключевые слова: опухолевые маркеры, рак щитовидной железы, диагностика

Введение

Как известно, успех лечения любого онкологического заболевания зависит от своевременности его диагностики и начатого лечения. Хотя рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из хорошо курабельных заболеваний, 0,2 % больных РЩЖ ежегодно умирают от прогрессирования данного заболевания. Немаловажная роль в диагностике и оценке прогрессирования РЩЖ принадлежит методам *in vitro* диагностики: радиоиммунологический анализ (РИА), а также иммунометрическим методам (ИМА), которые могут быть как изотопными (иммунорадиометрическими, IRMA), так и неизотопными, чаще хемолуминесцентный (ICMA). Наиболее широкое применение у больных РЩЖ нашло определение концентрации тиреоглобулина (ТГ) и кальцитонина и раково-эмбрионального антигена (РЭА) в сыворотке крови. Кроме того, методами РИА и ИМА определяют целый ряд параметров, имеющих значение в оценке эффективности лечения больных РЩЖ, а также необходимых для правильной интерпретации клинического значения уровня опухолевых маркеров (ТТГ, антитела к ТГ и др.).

Состояние проблемы

Рак щитовидной железы подразделяется на четыре основных гистологических типа:

- 1) папиллярный,
- 2) фолликулярный (из А- и Б- клеток),
- 3) медуллярный, происходящий из С-клеток,
- 4) недифференцированный или анапластический.

Опухолевым маркёром для первых двух форм является *тиреоглобулин* (ТГ). Для медуллярного рака – *кальцитонин* и *РЭА*. Для недифференцированного рака, к сожалению, не существует специфических маркеров.

Тиреоглобулин – высокомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой около 660.000 дальтон, является матрицей для синтеза гормонов ЩЖ. ТГ синтезируется исключительно тиреоцитами (фолликулярными А- и Б-клетками), а также опухолями, происходящими из фолликулярных клеток.

В норме у здоровых людей минимальные количества ТГ секретируются в кровь, поэтому его можно определить высокочувствительными методами. При опухолевом поражении, а также гиперпластических и воспалительных процессах уровень ТГ возрастает. При этом предположить характер поражения ЩЖ не представляется возможным. Концентрация сывороточного ТГ у больных различными заболеваниями перед операцией различается. На диаграмме видно, как зависит концентрация ТГ от размера первичной опухоли при РЩЖ (Рис. 1).

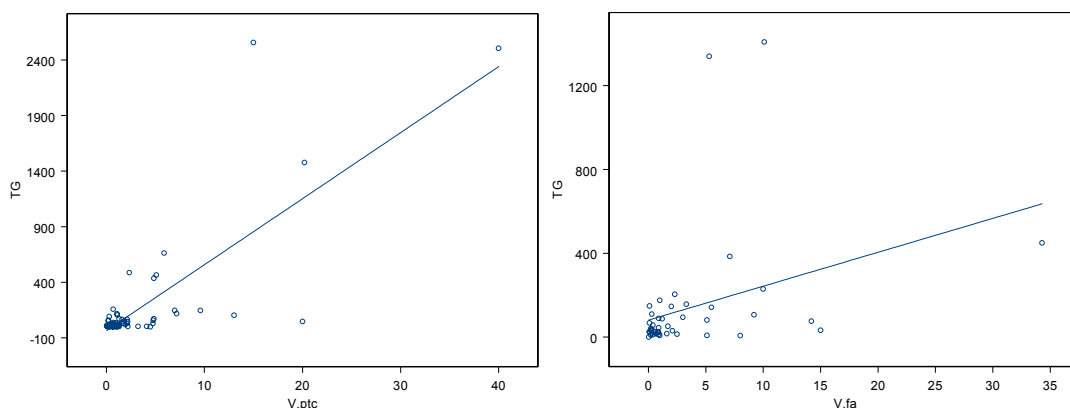


Рис. 1. Зависимость уровня ТГ от размера опухоли при РЩЖ (слева) и ФА (справа)

Учитывая, что ТГ может синтезироваться только нормальными и опухолевыми клетками ЩЖ, присутствие определяемого уровня ТГ (более 1 нг/мл) у больных на супрессивной терапии после тиреоидэктомии и радиойодаблации свидетельствует о наличии остаточной опухолевой ткани у больного. Однако чтобы использовать ТГ в качестве маркера рецидива и прогрессирования РЩЖ в послеоперационном периоде, необходимо соблюдение нескольких условий.

1. Больному должна быть проведена тиреоидэктомия и радиойодаблация. При несоблюдении этого условия значимость ТГ резко снижается, так как невозможно определить источник секреции ТГ (нормальная или опухолевая ткань).

2. Опухоль должна синтезировать ТГ. Если опухоль не синтезирует ТГ или синтезирует какой-то другой его эпитоп, который невозможно определить коммерческим набором, возможности метода ограничены. Предлагали оценивать способность опухоли синтезировать ТГ по уровню ТГ до операции. Однако мы не можем согласиться с этим, так как в случае повышенного уровня ТГ до операции невозможно уточнить источник повышенной выработки ТГ, особенно при наличии сопутствующей патологии ЩЖ (тиреоидит, диффузный или узловой зоб и др.).

3. В сыворотке крови не должны присутствовать антитела к ТГ, в противном случае они будут мешать связыванию ТГ с мечеными антителами и, таким образом, искажать результат. Однако у больных РЩЖ очень часто повышены антитела к ТГ (по нашим данным — у 35%).

К сожалению, ни знание концентрации антител, ни постановка *recovery-теста* не позволяют предсказать степень искажения результата ТГ. Методы РИА и ИМА в разной степени искажают результат ТГ. ИМА-методы приводят к его занижению, так как часто при данных методах подсчитывается уровень только свободного, не связанного с антителами ТГ. Методы РИА могут

завышать или занижать истинный результат ТГ, но обычно он всегда выше, чем определяемый ИМА-методами при наличии интерферирующих антител. Это связано с тем, что РИА-методы учитывают не только свободный, но и связанный с антителами ТГ. Косвенно о влиянии собственных антител к ТГ на результат ТГ можно судить по разнице результатов ТГ, полученных РИА- и ИМА-методами. В целом, методы РИА предпочтительней использовать у больных с антителами к ТГ, так как уровень, определяемый РИА-методом, как правило, более соответствует клиническому статусу больного, однако вероятность искажения результата сохраняется.

4. При оценке ТГ всегда необходимо учитывать концентрацию ТТГ, так как уровень ТГ зависит от ТТГ. При стимуляции ТТГ (на фоне 4-недельной отмены L-тироксина или введения рекомбинантного ТТГ) у пациентов ВДРЦЖ концентрация ТГ может возрастать более чем в 10 раз по сравнению с исходной на супрессивной терапии. При низкой дифференцировке опухоли уровень стимулированного ТГ повышается в меньшей степени (меньше чем в 3 раза). Стоит также отметить, что эндогенная стимуляция ТТГ (при отмене L-тироксина), как правило, приводит к более выраженной стимуляции ТГ (больше чем в 2 раза), нежели при стимуляции рекомбинантным ТТГ. По степени увеличения ТГ в ответ на стимуляцию ТТГ можно судить о чувствительности опухоли к ТТГ и, таким образом, о целесообразности проведения супрессивной терапии. При наличии антител к ТГ у больного реакция ТГ на повышение ТТГ может отсутствовать. Существуют приблизительные расчеты, согласно которым по уровню ТГ можно предположить количество оставшейся тиреоидной ткани. При нормальном уровне ТТГ 1 грамм тиреоидной ткани высвобождает 1 нг/мл ТГ. При супрессированном ТТГ ($<0,1$ мМЕ/л) – 0,5 нг/мл ТГ.

5. «Hook»-эффект, чаще наблюдаемый при использовании ИМА-методов, который заключается в получении искаженно заниженных результатов у больных с очень высоким уровнем ТГ (>1000 мкг/л (нг/мл) в сыворотке. Происходит это в тех случаях, когда количество ТГ превышает

связывающую способность антител. Возникающее при этом ослабление сигнала приводит к получению низкого результата. Для того чтобы подтвердить наличие hook-эффекта, необходимо развести образец (обычно 1/10, но может потребоваться и больше). В том случае, когда результат ТГ в разведенном образце выше, чем в неразведенном, предполагается «hook»-эффект. В дальнейшем при наблюдении за такими больными рекомендовано разводить сыворотку перед определением ТГ.

6. Для оценки динамики ТГ следует использовать один и тот же метод и, лучше, одного производителя. Только в этом случае можно будет с относительной уверенностью судить о динамике уровня ТГ. Даже при использовании единого стандарта (CRM-457, рекомендованного в качестве референсного препарата ТГ), уровень ТГ, определенный у одного и того же больного наборами разных производителей, может отличаться в 4 раза. Поэтому при смене метода в лаборатории сотрудники должны информировать клиницистов об этом во избежание неверной трактовки результатов теста. Если разница результатов ТГ, определяемых новым и старым методом превышает 10%, необходимо повторно исследовать новым методом сыворотки, полученные при предыдущем обследовании пациента.

При соблюдении всех вышеперечисленных условий исследование ТГ в сыворотке крови является высокочувствительным маркером рецидива и прогрессирования ВДРЩЖ из фолликулярных клеток.

Анализ собственных данных

В качестве обсуждения результатов мы приводим собственные данные. В таблице 1 представлены результаты исследования ТГ у больных после тиреоидэктомии и радиойодаблации, с нормальным уровнем антител к ТГ (0-20), на фоне эндогенной стимуляции ТТГ (через 4 недели отмены L-тироксина). Клинический статус оценивался по результатам клинического, ультразвукового исследования и сканирования всего тела (WBS) после введения лечебной дозы радиоактивного йода (50-70 мКи).

Результаты исследования ТГ у больных после тиреоидэктомии и радиойодаблации, с нормальным уровнем антител к ТГ (0 – 20), на фоне эндогенной стимуляции ТТГ (через 4 недели отмены L-тироксина)

Клинический статус больных	Количество больных	Медиана, нг/мл	25 и 75 перцентили, нг/мл
без метастазов	151	0,12	0 – 4,12
отдаленные метастазы	110	850,3	65,5 – 2958,1
Всего	261		

Однако стоит отметить, что у 13% больных без очевидных признаков присутствия тиреоидной ткани (нормальной или опухолевой) уровень ТГ превышал 10 нг/мл. С другой стороны у 9% больных с отдаленными метастазами и нормальным уровнем антител концентрация сывороточного ТГ не превышал 1 нг/мл. Поэтому результаты ТГ следует оценивать с учетом данных клинического обследования пациента, зная возможные ограничения метода.

У больных с антителами к ТГ ситуация еще сложнее. Как отмечалось выше, присутствие в сыворотке крови даже минимальной концентрации антител может исказить результат ТГ, особенно в тех случаях, когда измерение проводится ИМА-методами. В таких случаях рекомендовано использовать исключительно РИА-методы. В качестве дополнительного маркера можно использовать измерение концентрации антител в динамике. Считается, что у больных в отсутствие тиреоидной ткани со временем (через 1-2 года) уровень антител прогрессивно снижается. В случае продолженного опухолевого роста, метастазов или остатка тиреоидной ткани концентрация антител будет сохраняться или даже нарастать. Однако стоит отметить, что концентрация антител может повышаться в течение 6 месяцев после радиойодтерапии, что необходимо учитывать при оценке динамики антител. Кроме того, как и в случае исследования любых других показателей в динамике, исследование концентрации антител должно проводиться одним и тем же методом и одного

производителя. При определении антител к ТГ разными коммерческими наборами, даже при условии стандартизации метода, концентрация антител к ТГ у одного и того же больного может отличаться в сотни раз.

Другим аспектом использования ТГ в качестве маркера при раке ЩЖ является исследование его концентрации в пунктате лимфоузла при подозрении на метастатическое поражение последнего. Принцип метода основан на способности опухоли и ее метастазов синтезировать ТГ. Технически процедура не сложная и заключается в промывании пункционной иглы раствором альбумина или человеческой сыворотки с неопределяемым уровнем ТГ и антител к ТГ. Промыванию иглы предшествует приготовление цитологических мазков и, таким образом, имеется возможность оценивать одновременно двумя методами характер изменения лимфоузла. Для исключения неверной интерпретации уровня ТГ в лимфоузле из-за случайной пункции кровеносного сосуда необходимо параллельно исследовать уровень сывороточного ТГ у больного. При превышении концентрации ТГ в пунктате по сравнению с сывороткой вероятность метастатического поражения лимфоузла приближается к 100%. (табл. 2)

Уровень ТГ в пунктате из метастатически пораженных и гиперплазированных лимфоузлов. Сопоставление информативности определения ТГ в пунктате из лимфоузла и цитологического исследования в диагностике метастазов рака щитовидной железы

Гистологическое заключение	Уровень ТГ в пунктате лимфатического узла		
	Диапазон, нг/мл	Среднее значение, нг/мл	
Метастаз в лимфоузел (n=29)	6,97 – 4301,3	1096,6±138,7	
Гиперплазия лимфоузла (n=26)	0 – 30,92	11,87±3,4	
	Цитологическое исследование	Определение ТГ в пунктате лимфоузла	
Чувствительность	83,9%	93,5%	
Специфичность	100%	100%	
Точность	91,2%	96,5%	

Чувствительность определения ТГ в смыве из пункционной иглы превышает чувствительность цитологического исследования в диагностике метастазов рака ЩЖ.

Данный метод можно также использовать для подтверждения тиреоидной природы любых других образований (метастазы из первично невыявленного очага, дистопия ЩЖ и др.)

Медуллярный рак ЩЖ (МРЩЖ) развивается из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, которые имеют нейроэктодермальное происхождение. С-клетки являются частью диффузной эндокринной APUD-системы и способны как в норме, так и при опухолевой трансформации, секретировать различные гормоны и нейропептиды. Наиболее часто секретлируемым гормоном при МРЩЖ является кальцитонин, повышенные концентрации которого обнаруживают у 90% больных МРЩЖ.

Кальцитонин (КТ) представляет собой пептид, состоящий из 32 аминокислот. Образованию КТ предшествует синтез пре-прокальцитонина (141 аминокислота), который затем гидролизуется до прокальцитонина (116 аминокислотных остатков). Прокальцитонин в свою очередь состоит из аминокислотного остатка (PAS-57) на амино-конце, карбокси-терминального пептида (ССР-1 или катакальцин) на карбоксильном конце и незрелого кальцитонина посередине. Из незрелого КТ (с помощью фермента пептидил-глицин амидной монооксидазы) образуется зрелый кальцитонин.

Хотя основным источником продукции КТ в организме являются С-клетки ЩЖ и происходящие из них опухоли, небольшое количество гормона также секретируют другие клетки APUD-системы, расположенные, главным образом, в легких, тимусе и ЖКТ.

Впервые открытый как маркер МРЩЖ в 1968 году, на протяжении 20 лет КТ определяли с помощью РИА-метода с использованием поликлональных антител, которые распознавали не только зрелый КТ, но и другие циркулирующие в крови формы (предшественники и продукты деградации КТ), что обуславливало недостаточную чувствительность и специфичность теста. С 1988 г. стали появляться ИМА-методы, использующие моноклональные антитела к N-концевому и С-концевому участкам зрелого КТ, что значительно повысило чувствительность и специфичность теста. На сегодняшний день большинство ИМА-тест-систем предлагают использовать концентрацию 10 пг/мл в качестве верхнего предела для здоровых людей. Повышение концентрации КТ наблюдается, прежде всего, при МРЩЖ, реже – при других нейроэндокринных опухолях. Умеренное повышение КТ может также наблюдаться при С-клеточной гиперплазии, хроническом аутоиммунном тиреоидите, выраженной ХПН, гиперкальциемии, гипергастринемии, острых воспалительных процессах в легких и сепсисе.

В таблице 3 представлены результаты исследования у предоперационных больных различными заболеваниями ЩЖ. У 92% больных МРЩЖ уровень КТ до операции превышал 50 нг/мл. Концентрация КТ увеличивалась

пропорционально объему опухоли (Рис. 2). Однако у 8% больных концентрация КТ находилась в пределах нормальных значений.

Таблица 3

Уровень кальцитонина в сыворотке крови до операции у больных медуллярным и папиллярным раком ЩЖ, аденоме (ФА) и узловым зобе (УЗ)

Гистологический диагноз	Диапазон значений ТКТ, пг/мл	Медиана, пг/мл	Значения в пределах 25–75 перцентилей, пг/мл
МРЩЖ (n=43)	5,4 – 4242,8	487,38	164 – 1465,38
ПРЩЖ (n=72)	0 – 40,25	5,1	0,53 – 10,95
ФА (n=43)	0 – 22,16	6,11	2,1 – 10,4
УЗ (n=44)	0 – 16,85	5,1	1,29 – 8,99

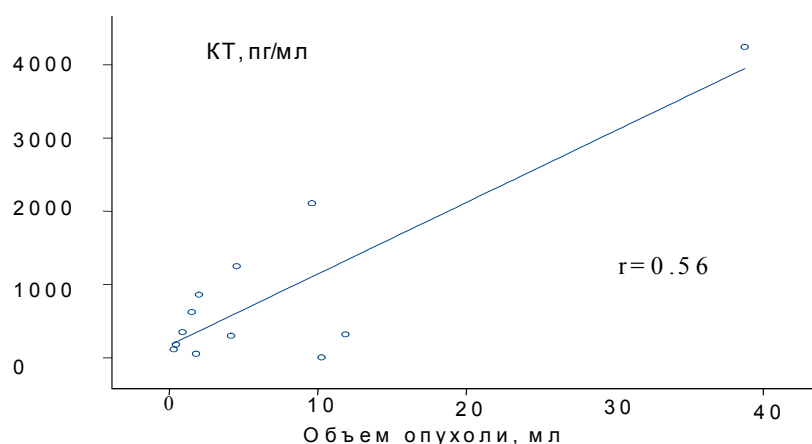


Рис. 2. Зависимость уровня КТ от объема опухоли у больных МРЩЖ

У больных МРЩЖ с высоким дооперационным уровнем КТ исследование его в динамике служит надежным показателем эффективности проведенного лечения и прогноза заболевания. Как видно из графика (Рис.3), практически у всех больных после операции уровень КТ снижается. Нормализация уровня КТ свидетельствует о радикальности проведенного лечения. При сохранении повышенного уровня вероятность рецидива высока.

При исследовании послеоперационного КТ следует иметь в виду, что его уровень снижается довольно медленно. Поэтому первый забор крови для теста стоит проводить не раньше чем через 2 недели после операции.

Чувствительность теста в оценке остаточной опухолевой ткани при МРЩЖ настолько высока, что очень часто только по повышенному уровню КТ клиницист может судить о наличии у больного продолженного роста опухоли или метастазирования. Клинические признаки рецидива, выявляемые методами визуализации и затем морфологически, могут появляться лишь спустя несколько лет, а иногда более 10 лет.

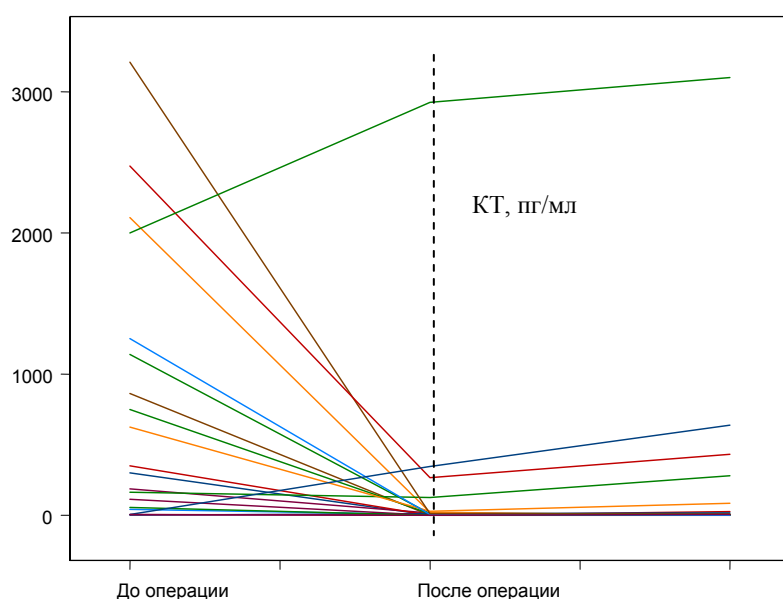


Рис. 3. Динамика сывороточного кальцитонина у больных медулярным раком щитовидной железы до и после хирургического лечения (пг/мл)

Хотя нормализация КТ после операции является благоприятным прогностическим признаком, вероятность рецидива заболевания все же сохраняется. Для выявления пациентов с персистирующим заболеванием проводят стимуляционные пробы с пентагастрином, глюконатом кальция или омепразолом (методики представлены в таблице 4). При повышении уровня стимулированного КТ выше 100 пг/мл вероятность рецидива заболевания высока.

Стимуляционные пробы для выявления гиперсекреции кальцитонина

Стимулятор секреции КТ	Способ введения	Забор крови	Побочные эффекты
Пентагастрин 0,5 мкг/кг	в/в инфузия медленно (не менее 5 секунд)	-до введения -через 1 мин -через 2 мин -через 5 мин -через 10 мин от начала введения	Тошнота, рвота, боль за грудиной, приливы, парестезии (минимизированы при очень медленном введении)
Глюконат кальция 2,5 мг/кг	в/в инфузия в течение 30 секунд	-до введения -через 1 мин -через 2 мин -через 5 мин	Кратковременное чувство жара (редко)
Омепразол 160 мг	20мг*2 раза в день в течение 4 дней <i>per os</i>	Базальный натошак, далее ежедневно в 9.00 утра (2-5 дни)	Нет

Существует также обратная ситуация, когда у больного с высоким уровнем КТ по мере прогрессирования заболевания концентрация КТ в сыворотке может снижаться. Это может быть связано либо с потерей дифференцировки опухоли (обычно в таких случаях возрастает уровень РЭА), либо с «hook»-эффектом.

У больных наследственным МРЦЖ (при наличии герминальной *RET*-мутации), на начальных стадиях заболевания (множественные микроскопические фокусы МРЦЖ) уровень сывороточного КТ может находиться в пределах нормальных значений.

Для того чтобы выявить заболевание на этой стадии (в отсутствии возможности проведения превентивной тиреоидэктомии), рекомендовано исследование стимулированного КТ. Уровень стимулированного КТ, превышающий 30 пг/мл, свидетельствует о злокачественной трансформации С-клеток и является показанием для проведения хирургического лечения.

При выборе коммерческого набора, а также интерпретации КТ необходимо также иметь в виду следующее:

1. Предпочтительней использовать 2-ступенчатые («сэндвич») IRMA методы, имеющие в своем составе моноклональные антитела.

2. При использовании поликлональных антител возможно искажение результата, как правило, в сторону завышения за счет определения предшественников КТ и продуктов гидролиза про-КТ.

3. Использование одноступенчатого IRMA-метода может вызывать «hook»-эффект, вследствие которого результат будет занижен (для подтверждения необходимы пробы с разведением).

4. Некоторые химические вещества (витамин С, мочеви́на, креатинин) способны искажать результат КТ (в сторону завышения) при использовании РИА-методов.

5. При использовании 2-ступенчатого IRMA-метода описан случай завышения результата КТ в присутствии гетерофильных антител.

6. При наблюдении в динамике необходимо учитывать возможную вариацию результатов при использовании разных коммерческих наборов. Если в качестве прогностического теста использовать показатель doubling-times (DT), КТ в динамике следует оценивать только одним и тем же методом.

Помимо кальцитонина медуллярный РЩЖ также может экспрессировать целый ряд других веществ: РЭА, НСЕ (нейронспецифическая энолаза), серотонин, хромогранин, соматостатин, субстанция Р, производные про-опиомеланокортина, гастринвысвобождающий пептид и др. Наибольшее распространение в клинике получило исследование РЭА в сыворотке крови, который рассматривается в настоящее время как дополнительный маркер в оценке эффективности лечения и диагностике рецидива МРЩЖ.

РЭА был впервые описан в 1965 году при колоректальном раке. Затем было обнаружено, что он также экспрессируется другими опухолями (раком яичников, молочной железы, легких, желудка, медуллярным раком щитовидной железы и др.), а также в норме клетками плода вплоть до момента рождения (отсюда произошло и название протеина). После рождения концентрация РЭА резко снижается и у здоровых взрослых в сыворотке крови определяются лишь

минимальные количества (не более 2-5 нг/мл в зависимости от метода). Однако в ряде случаев РЭА может повышаться у взрослых лиц при воспалительных процессах кишечника, язве желудка и 12-перстной кишки, гепатите или панкреатите. Кроме того, концентрация РЭА может быть повышена у курильщиков. Обычно у мужчин уровень РЭА выше, чем у женщин, у пациентов старшего возраста — выше, чем у молодых. Однако при неопухолевых состояниях концентрация РЭА редко повышается выше 10 нг/мл.

Хотя 80-92% МРЦЖ при иммуногистохимическом исследовании экспрессируют РЭА, в сыворотке у больных до операции повышенный уровень определяется лишь у 52-76%. Более низкая чувствительность и специфичность по сравнению с кальцитонином позволяют использовать РЭА только в качестве дополнительного маркера при МРЦЖ. Тем не менее, в случае повышенной секреции опухолью РЭА, оценка в динамике служит надежным показателем эффективности проведенного лечения и прогрессирования заболевания. Повышение РЭА >20 нг/мл у больного МРЦЖ после хирургического лечения свидетельствует о продолженном росте опухоли и метастазировании. Дальнейшее нарастание уровня РЭА при снижении КТ свидетельствует о потере дифференцировки клеток МРЦЖ и плохом прогнозе (Рис.4).

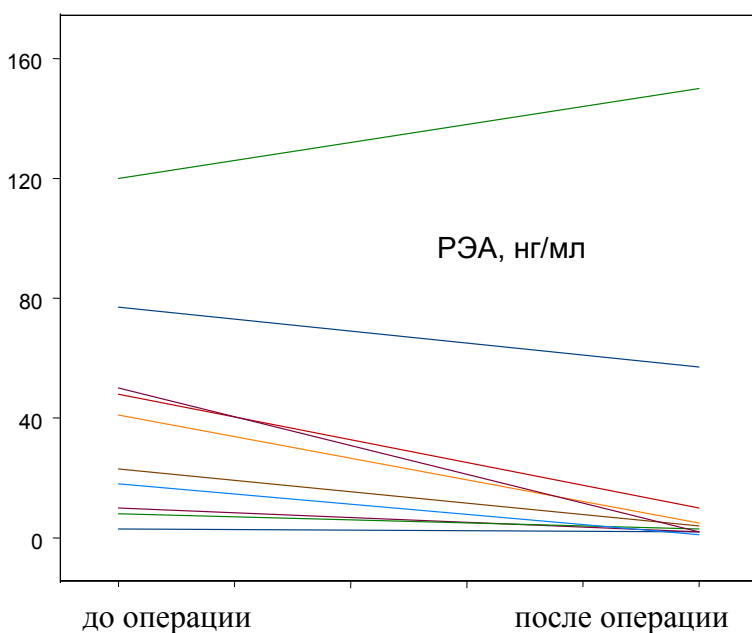


Рис. 4. Динамика РЭА у больных медулярным раком щитовидной железы до и после хирургического лечения

Таким образом, методы *in-vitro* РНД имеют очень большое значение в наблюдении за больными РЩЖ. Повышенный уровень опухолевых маркеров часто предсказывает рецидив заболевания задолго до того, как он будет выявлен другими методами диагностики. На основании результатов опухолевых маркеров принимается решение о целесообразности проведения более дорогостоящих методов визуализации, а также выбирается оптимальный метод лечения. Однако правильная интерпретация результатов требует знания особенностей используемого метода, его возможностей и ограничений, а также влияния на результаты различных внутренних и внешних факторов. Знание специфики каждого теста позволит выбрать лаборатории оптимальные методы для решения задач клиники, а клиницистам с максимальной эффективностью использовать их на благо больных.

Список литературы

1. Barbet J., Campion L., Kraeber-Bodere F., Chatal J.F. GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V. 90, N11. P. 6077-84.
2. Boi F., Baghino G., Atzeni F. et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91, N 4. P.1364-1369.
3. Busnardo B., Girelli M.E., Simioni N. et al. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma //Cancer. 1984. V. 53, N 2. P.278-285.
4. Chung J.K., Park Y.J., Kim T.Y. et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation //Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002. V. 57, N2. P. 215-221.

5. Clark J.R., Fridman T.R., Odell M.J. et al. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer //Laryngoscope. 2005. V.115, N 8. P. 1445-1450.
6. Clark P.M., Beckett G. Can we measure serum thyroglobulin? //Ann. Clin. Biochem. 2002. № 39(Pt 3). P.196-202.
7. Cohen R., Campos J.M., Salaun C. et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC) //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. V. 85, N 2. P. 919-922.
8. Cubero J.M., Rodriguez-Espinosa J., Gelpi C. et al. Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement //Thyroid. 2003. V. 13, N 7. P. 659-661.
9. Eustatia-Rutten C.F., Smit J.W., Romijn J.A. et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis //Clin. Endocrinol. (Oxf). 2004. V. 61, N 1. P. 61-74.
10. Gibelli B., Tredici P., De Cicco C. et al. Preoperative determination of serum thyroglobulin to identify patients with differentiated thyroid cancer who may present recurrence without increased thyroglobulin //Acta. Otorhinolaryngol. Ital. 2005. V. 5, N2. P. 94-99.
11. 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. V. 153, N1. P. 49-55.
12. Guarino E., Tarantini B., Pilli T. et al. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer //Thyroid. 2005. V. 15, № 9. P. 1041-1045.
13. Hall F.T., Beasley N.J., Eski S.J. et al. Predictive value of serum thyroglobulin after surgery for thyroid carcinoma //Laryngoscope. 2003. V. 113, N 1. P.77-81.

14. Kim T.Y., Kim W.B., Kim E.S. 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. V. 90, № 3. P. 1440-5.
15. Leboeuf R., Langlois M.F., Martin M. et al. "Hook effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91, N 2: P. 361-364.
16. Lima N., Cavaliere H., Tomimori E. et al. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer //J. Endocrinol. Invest. 2002. V. 25, N 2. P. 110-115.
17. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J., Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. V 90, N 4. P. 2029-2034.
18. Mazzaferri E.L., Robbins R.J., Spencer C.A. et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. V.88, N4. P.1433-1441.
19. Mikosinski S., Pomorski L., Oszukowska L. et al. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer //Endokrynol. Pol. 2006. V. 57, N 4. P. 392-395.
20. Miyauchi A., Onishi T., Matsuzuka F. et al. Prognostic values of the doubling time of serum carcinoembryonic antigen and calcitonin levels in medullary thyroid carcinoma //Gan No Rinsho. 1986. V. 32, N 12. P. 1519-1524.
21. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine //Clin. Endocrinol. (Oxf). № 3. P. 265-273.

22. Morgenthaler N.G., Froehlich J., Rendl J. et al. Technical evaluation of a new immunoradiometric and a new immunoluminometric assay for thyroglobulin //Clin. Chem. 2002. V. 48, N 7. P1077-1083.
23. Okosieme O.E., Evans C., Moss L. et al. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery //Clin. Chem. 2005. V. 51, N4. P.729-734.
24. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome //Acta Endocrinol. (Copenh) 1988. V.119, N 3. P. 373-80.
25. Persoon A.C., Links T.P., Wilde J. et al. Thyroglobulin (Tg) recovery testing with quantitative Tg antibody measurement for determining interference in serum Tg assays in differentiated thyroid carcinoma //Clin. Chem. 2006. V. 52, N 6. P.1196-1169.
26. Rosario P.W., Borges M.A., Fagundes T.A. et al. Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxin and negative neck ultrasound? //Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005 V. 62, N 2. P. 121-125.
27. Rosario P.W., Maia F.F., Fagundes T.A., et al. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance //Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2004. V. 48, N 4. P.487-492.
28. Saad M.F., Fritsche H.A. Jr Samaan N.A. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid //J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. V. 58, N5. P. 889-894.
29. Schlumberger M., Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma //Eur. J. Endocrinol. 1998. V. 138, N 3. P. 249-252.
30. Spencer C.A., Bergoglio L.M., 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. V. 90, N 10. P. 5566-5575.
31. Spencer C.A. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V. 89, N 8. P. 3702-3704.
 32. Spencer C.A. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies //Clin. Chem. 1996. V. 42, N 5. P. 661-663.
 33. Spencer C.A. Serum thyroglobulin measurements: clinical utility and technical limitations in the management of patients with differentiated thyroid carcinomas //Endocr. Pract. 2000. № 6(6). P.481-4.
 34. Torlontano M., Attard M., Crocetti U., et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. № 89(7). P. 3402-7.
 35. van Tol K.M., Jager P.L., de Vries E.G. et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin //Eur. J. Endocrinol. 2003. № 148(6). P.589-96.
 36. Vincze B., Sinkovics I., Keresztes S. et al. Clinical significance of serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer after thyroid ablation //Magy. Onkol. 2004. № 48(1). P. 27-34.
 37. Whitley R.J., Ain K.B. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma //Clin. Lab. Med. 2004. № 24(1). P. 29-47.
 38. Zangeneh F., Gharib H., Goellner J.R., Kao P.C. Potential absence of prognostic implications of severe preoperative hypercalcitoninemia in medullary thyroid carcinoma //Endocr. Pract. 2003. № 9(4). P. 284-9.