

на 25–30% відносно контрольних і вихідних значень показників виявлено у хворих обох груп. Встановлено, що ^{131}I спричиняє значне підвищення вмісту CD95+–лімфоцитів, принаймні в перші дні після опромінення. Вірогідне збільшення спостерігається в обох групах (на 23 і 38% відповідно), але за наявності метастазів показники суттєво вищі ($p < 0,001$). Високий рівень експресії Fas-рецептора (CD95) на мембрані лімфоцитів свідчить про збільшення імовірності апоптозу цих клітин.

Різниця значень імунологічних показників між групами, на наш погляд, може бути пов'язана з особливостями опромінення клітин крові за умов відсутності чи наявності легеневи метастазів. Так, при проведенні РІТ у хворих на ДРЩЗ після хірургічного лікування променево навантаження на клітини периферичної крові, зумовлене, головним чином, бета-опроміненням ^{131}I , що циркулює в крові. Додаткове опромінення лімфоцитів крові за рахунок циркуляції в осередках гіперфіксації радіоїоду у тиреоїдному залишку вкрай мале, оскільки сумарні об'єми залишкової тканини ЩЗ після тиреоїдектомії незначні і складають у середньому $(4,9 \pm 0,2) \text{ см}^3$. Втім, при наявності дифузних легеневи метастазів ДРЩЗ із залученням більшої частини паренхіми, внесок променевого навантаження на клітини крові, яке відбувається під час їх циркуляції у малому колі кровообігу, в сумарну поглинуту дозу на кров, може бути досить значним. Осередки гіперфіксації радіоїоду, зумовлені віддаленими метастазами, також можуть збільшувати променево навантаження за рахунок гамма-опромінення. Додатковими факторами, що пояснюють більшість імунологічних порушень у хворих з віддаленими метастазами, можуть також бути загальний стан хворих та більш тривалий перебіг захворювання.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що вже на 6-ту добу після введення радіоїоду в лікувальних дозах спостерігаються значущі зміни в імунній системі пацієнтів. У хворих з метастазами у легені ступінь імунологічних порушень суттєво більший. Подальший імунологічний моніторинг хворих на РЩЗ, яким проведено лікування радіоактивним йодом, дасть можливість визначити тривалість порушень, терміни та повноту відновлення системи імунітету.

Отже, радіоїодотерапія призводить до суттєвих змін популяційного складу лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози обох груп (з метастазами у легені і без віддалених метастазів).

У хворих з метастазами в легені ступінь імунологічних порушень істотно більший.

Література

1. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. // *Thyroid.* – 2009. – 19, № 11. – P. 1167–1214.
2. Robbins M. J., Pacini F., Schlumberger M. et al. // *Eur. J. Endocrin.* – 2005. – Vol. 153. – P. 651–659.
3. Gutierrez S., Carbonell E., Galofre P. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 26, № 12. – P. 1589–1596.
4. Erselcan T., Sungu S., Ozdemir S. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2004. – Vol. 31, № 5. – P. 676–684.
5. M'Kacher R., Legal J., Schlumberger M. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37. – P. 1860–1864.
6. Ярилин А.А. *Основы иммунологии.* – М.: Медицина, 1999. – С. 479–486.
7. *Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека.* – М., 2001. – 53 с.

Г.В. Зелінська, Г.М. Кулініченко, Г.Я. Устименко
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ

Цитоморфологічні особливості радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози

Cytomorphological peculiarities of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer

Summary. Cytomorphological study of the punctates from radioiodine-resistant metastases of papillary carcinoma (PC) of the thyroid gland (TG) obtained from 35 patients was performed. Cytomorphological picture of these punctates did not differ significantly from total PC population. Specific morphological structures, occurring in the punctates of radioiodine-resistant (RIR) metastases 2.6 times more frequently than in the general population of TG PC, were revealed. Comparative analysis of pathohistological conclusions of primary tumors and RIR metastases of TG PC was performed. It was shown that presence of necrotic changes in the primary tumor can be a prognostic factor of radioiodine resistance, while loss of follicular structures by RIR metastasis when compared with an ordinary tumor is a pathomorphological but not a cytomorphological manifestation of radioiodine resistance.

Key words: papillary carcinoma of thyroid gland, cytology diagnosis, radioiodine-resistant metastases.

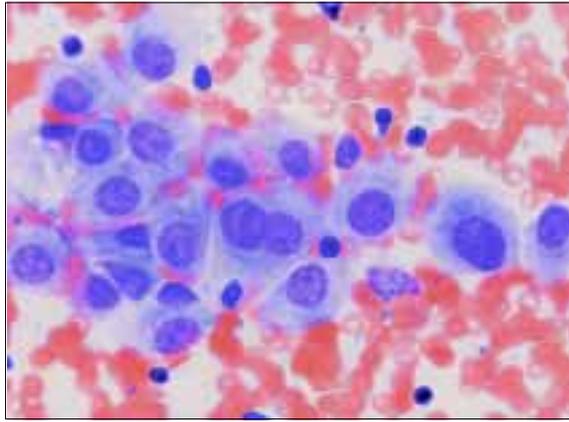
Резюме. Проведено цитоморфологічне дослідження пунктатів радіоїодорезистентних метастазів папілярної карциноми (ПК) щитовидної залози (ЩЗ), отриманих від 35 пацієнтів. Цитоморфологічна картина таких пунктатів суттєво не отличалась від загальної популяції ПК. Заслуживают внимания специфические морфологические структуры, которые встречаются в пунктатах радиоїодорезистентных (РІР) метастазов в 2,6 раза чаще, чем в общей популяции ПК ЩЗ. Проведен сравнительный анализ патогистологических заключений первичных опухолей и РІР метастазов ПК ЩЗ. Показано, что наличие некротических изменений в первичной опухоли может быть прогностическим фактором радиоїодорезистентности. В то же время утрата РІР метастазом фолликулярных структур, по сравнению с первичной опухолью, является патоморфологическим, но не цитоморфологическим проявлением радиоїодорезистентности.

Ключевые слова: папілярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, радиоїодорезистентные метастазы.

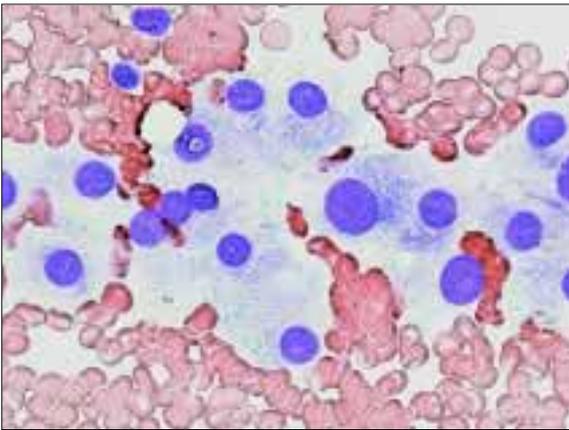
Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, радіоїодорезистентні метастази.

Головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком щитоподібної залози (ЩЗ) є радіоїодорезистентні метастази (РІРМ), які виникають в 2–25% випадків. Саме такі метастази, клітини яких втрачають здатність до накопичення радіоїоду, не піддаються лікуванню цим радіофармацевтичним препаратом, можуть неконтрольовано розповсюджуватися в організмі хворого та бути причиною смерті [1–3]. Тому актуальним є питання вивчення імуноцитохімічних, генетичних та морфологічних особливостей таких метастазів [4].

Існують певні уявлення про патоморфологічні прояви радіоїодорезистентності [5, 6]. Разом з тим немає інформації щодо цитоморфологічних досліджень РІРМ папілярної карциноми (ПК) ЩЗ. Ми провели такі дослідження і виявили деякі цитоморфологічні особливості цих метастазів.



а



б

Рис. 1. Клітини: а — різко атипові незруйновані, б — з ознаками руйнації цитоплазми в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів ПКЩЗ. Забарвлення за методом MGG. Об.40, ок.3,3

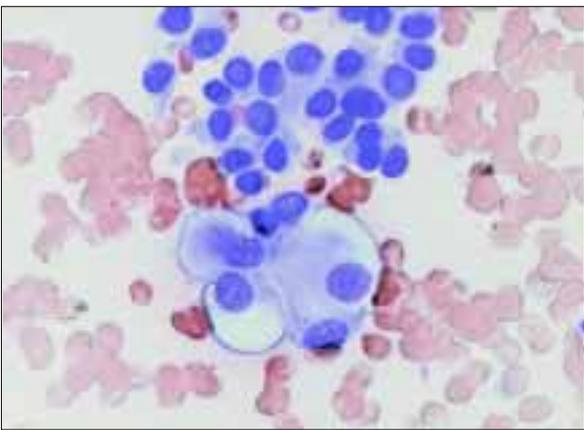
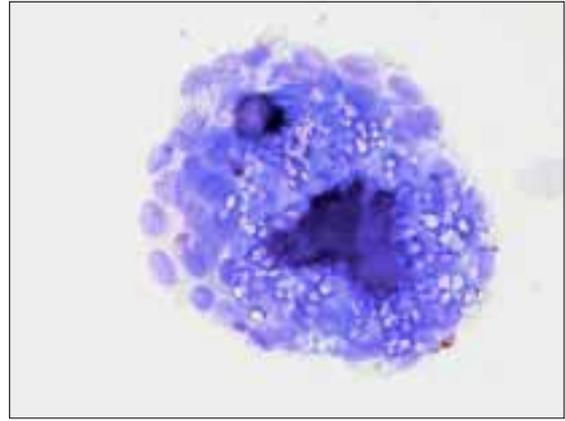
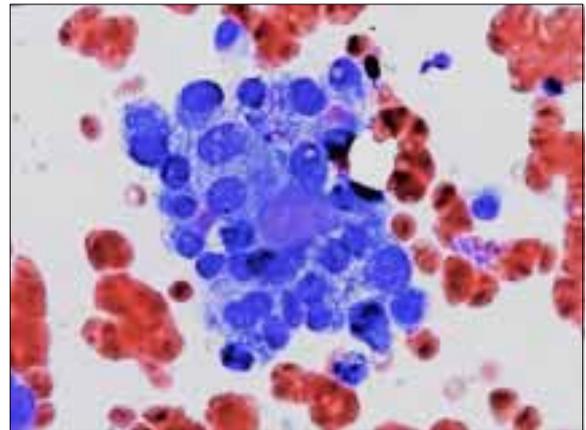


Рис. 2. Клітини папілярної карциноми різних типів у пунктатах радіоїодорезистентних метастазів ЩЗ. Забарвлення за методом MGG. Об.40, ок.3,3

У роботі використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкоіголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів (чоловіків та жінок) віком від 8 до 40 років, що проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію (РІТ) в клініці НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України. Цитоморфологічні дослідження здійснювали на пунктатах 30 ПКЩЗ, виявлених до проведення тиреоїдектомії та на пунктатах 35 метастазів ПКЩЗ, які виникли після проведення тотальної тиреоїдектомії та РІТ та були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду.



а



б

Рис. 3. У пунктатах радіоїодорезистентних метастазів ПКЩЗ: а — комплекс Нехорощкова; б — фолікулярна структура з колоїдом всередині. Забарвлення за методом MGG. Об.40, ок.3,3

У лабораторії патоморфології НДІ ендокринології та обміну речовин (зав. проф. Т.І. Богданова) проведено аналіз патогістологічних висновків первинних пухлин та РІРМ, отриманих від 20 пацієнтів з ПКЩЗ. Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Май-Грюнвальда-Гімза [7]. Статистично дані опрацьовували за непараметричним методом Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтні [8]. Розрахунки виконані в пакеті Statistica 7.0.

За даними деяких авторів, патоморфологічні особливості первинної пухлини ЩЗ корелюють з ефективністю РІТ [6]. За даними літератури, втрата чутливості пухлини до радіоїоду є наслідком зниження її диференціювання. Проявом цього явища є поява елементів низького ступеня диференціювання в метастатичних пухлинах таких пацієнтів [9]. Так, у 70% хворих з ПК, у яких розвинулися РІРМ, виявляли гістологічні ознаки низькодиференційованої або висококлітинної карциноми [5].

Нами був проведений порівняльний аналіз патогістологічних висновків первинних пухлин та РІРМ 20 пацієнтів, у яких виникли ці метастази. Всі хворі мали патогістологічний діагноз ПК. Трьом з них був поставлений діагноз дифузно-склерозивний варіант ПКЩЗ. 16 з первинних пухлин (80%) мали інвазивний ріст у капсулу і за її межі та метастази в регіонарні лімфовузлі. В 4 випадках (20%) патогістологи спостерігали тільки інвазивний ріст пухлини в капсулу, але не за її межі.

У висновках щодо 11 первинних пухлин (55%) відмічалася наявність фолікулярних структур. Але в РІРМ цих пацієнтів вони були відсутні, крім одного випадку, та мали папілярну або папілярно-солідну будову. Факт втрати фо-

лікулярних структур при розвитку РЙРМ можна розцінювати як прояв зниження ступеня диференціювання пухлини в результаті її прогресії. Це не суперечить даним літератури про те, що пухлини, які втрачають фолікулярну структуру, неможуть концентрувати та зберігати йод протягом тривалого часу (наприклад, метастази солідної будови) [10, 11].

В патогістологічних висновках щодо 5 первинних пухлин (25 %) відмічено оксифільно-клітинні зміни. Такі зміни спостерігали лише в 3 РЙРМ цих пацієнтів. У групі з РЙРМ оксифільно-клітинні зміни виявляли в 6 (30 %) випадках. Частота зустрічальності оксифільно-клітинних змін у первинних пухлинах пацієнтів з РЙРМ (25 %) незначно вища, ніж у загальній популяції ПК (16%).

За даними літератури, наявність некрозу в первинних пухлинах є маркером того, що пухлина буде себе поводити як низькодиференційована [5]. Наші дослідження також показали, що частота зустрічальності некротичних змін у первинних пухлинах пацієнтів з РЙРМ вища (15%), ніж у загальній популяції ПК (< 1%). Разом з тим у РЙРМ наші гістологи відзначали некротичні зміни лише в 5% випадків.

Проводилось чимало досліджень на післяопераційному матеріалі РЙРМ, отже існують певні уявлення щодо їх патоморфологічних особливостей. Однак не було проведено серйозних досліджень пунктів таких метастазів. З огляду на це ми виконали цитоморфологічні дослідження пунктів РЙРМ, отриманих від 35 пацієнтів.

Наші сподівання побачити незвичайну цитоморфологічну картину, яка була б характерною лише для метастазів, не здатних до накопичення радіоїоду, виявилися марними. В пунктах РЙРМ ми зустрічали різні типи клітин ПК ЩЗ, що не дало можливості виділити їх в окремий цитоморфологічний підтип.

У пунктах деяких РЙРМ зустрічалися клітини ПК з ознаками вираженої атиpii, базофільною цитоплазмою та чіткими, без ознак руйнації, контурами (рис. 1а). У пунктах РЙРМ ми також спостерігали клітини ПК іншої морфології. Це були одноманітні, помірно збільшені клітини, поверхня яких мала ознаки руйнування, що проявлялося у вигляді нерівних контурів клітин, розтіканням цитоплазми навколо них (рис. 1б). Клітини з такими ж цитоморфологічними характеристиками зустрічалися й у пунктах 30 ПК, у пацієнтів, які не мали проблем з радіоїодотерапією (рис. 2).

Раніше було показано, що відсоток незруйнованих епітеліальних клітин у злоякісних новоутворах ЩЗ значно вищий, ніж в доброякісних [12]. Автор пояснює це тим, що у злоякісних пухлинах ослаблення зв'язків між епітеліальними клітинами є необхідною умовою метастазування. Тому клітини злоякісних пухлин менше руйнуються при відокремленні одна від одної під час аспірації пункційного матеріалу.

Можна припустити, що клітини РЙРМ мають більший метастатичний потенціал та відрізняються за відсотком незруйнованих клітин від клітин загальної популяції ПК. Але насправді виявилось, що не існує вірогідної різниці між відсотком незруйнованих клітин у пунктах РЙРМ та загальної популяції ПК ЩЗ. У деяких РЙРМ цей відсоток складав лише 0,2, в інших досягав 100%. Такі коливання відображують різноманітність цитоморфологічних картин пунктів РЙРМ. Не було також виявлено вірогідної різниці відсотків незруйнованих клітин, визначених у первинних пухлинах між групами пацієнтів без РЙРМ та з РЙРМ.

Поряд з цим заслуговує на увагу така незвичайна цитоморфологічна структура, як комплекс Нехорошкова, що складається з центрально розташованого псамомного

тілля, оточеного шаром макрофагів та епітеліальних клітин, які містять цитокератин 17 [12] (рис. 3а). Така структура зустрічалася в 29% РЙРМ. Це в 2,6 рази частіше, ніж у загальній популяції ПК, де вона зустрічалася в 11% випадків. Ці комплекси Нехорошкова добре представлені на гістологічних препаратах дифузно-склерозивного варіанту ПК, який, за даними літератури та нашими власними спостереженнями, є одним з найбільш агресивних. Крім того, існують літературні дані щодо кореляції радіоїодорезистентності з наявністю ознак дегенерації та вакуолізації клітин [11]. Ці ознаки повною мірою представлені в клітинах комплексів Нехорошкова, які, ймовірно, можуть бути претендентами на звання цитоморфологічних прогностичних факторів радіоїодорезистентності.

Ще одне цікаве спостереження стосується фолікулярних структур, які вважають необхідною умовою накопичення радіоїоду. Незважаючи на те, що на гістологічному матеріалі РЙРМ фолікулярна будова пухлини відмічалася лише в 1 випадку, ми спостерігали фолікулярні структури з колоїдом всередині в 14% пунктів РЙРМ (рис. 3б). Таку розбіжність можна пояснити тим, що при аспіраційній біопсії РЙРМ до пункту можуть потрапляти навіть поодинокі фолікули, яких не відмічають гістологи. Але також зрозуміло, що відсутність фолікулів є патоморфологічним, а не цитологічним проявом радіоїодорезистентності.

Отже, цитоморфологічні дослідження пунктів РЙРМ показали присутність різних типів клітин ПК, які не відрізняються від присутніх у пунктах загальної популяції ПК.

Така цитоморфологічна структура, як комплекс Нехорошкова зустрічалася в пунктах РЙРМ в 2,6 рази частіше, ніж у загальній популяції ПК. За відсотком незруйнованих епітеліальних клітин РЙРМ не відрізняються від загальної популяції ПК. Відсутність фолікулярних структур є патоморфологічним, але не цитоморфологічним проявом радіоїодорезистентності. Наявність некротичних змін у первинній пухлині може бути прогностичним фактором появи РЙРМ ПК ЩЗ. Наявність оксифільно-клітинних змін у первинній пухлині не може бути таким фактором.

Література

1. Pacini F. // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 598–604.
2. Batge B. // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* – 1992. – № 421. – P. 521–526.
3. Lee M.C., Chung J.K., So Y. // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 40, № 6. – P. 986–992.
4. Ricorde-Filho J.C., Ryder M., Chitale D.A. et al. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 4885.
5. Rivera M., Ghossein R.A., Schoder H. et al. // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 48–56.
6. Ruegger J.J., Hay I.D., Bergstahl E.J. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1988. – Vol. 67, № 3. – P. 501–508.
7. Лилли Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия.* – М.: Мир, 1969. – 645 с.
8. <http://www.statsoft.ru/>
9. Wang W., Larson S.M., Tuttle M.R. et al. // *Thyroid.* – 2001. – № 11. – P. 1169–1175.
10. Kodama T., Fujimoto Y., Obara T. et al. // *World J. Surg.* – 1988. – № 12. – P. 439–444.
11. Akslen L.A., LiVolsi V.A. // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88, № 4. – P. 1902–1908.
12. Божок Ю. М. *Цитоморфологія, цитогенетика та імуноцитохімія в доопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози: Автореф. дис. ... докт. біол. наук.* – К., 2004. – 34 с.