

УДК 616.441-006.6:616-076.5:[546.15:615.849.2]

ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА ЗЕЛІНСЬКА, ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ БОЖОК,
АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ КВАЧЕНЮК, ГАЛИНА МИКОЛАЇВНА КУЛІНІЧЕНКО,
ГАННА ЯКІВНА УСТИМЕНКО, ЄВГЕН АНАТОЛІЙОВИЧ ШОВКОВИЙ,
ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА КУЧМЕНКО, ЄВГЕН ОЛЕГОВИЧ МОТОРНИЙ

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

ФЕНОТИПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОПУЛЯЦІЇ ТИРЕОЦИТІВ РЕЦИДИВУЮЧИХ ПАПІЛЯРНИХ КАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ПОВТОРНИМ МЕТАСТАЗУВАННЯМ

Мета роботи. Вперше проведено комплексне цитоморфологічне та імуноцитохімічне дослідження популяції тиреоцитів пунктів 28 метастазів рецидивуючих папілярних карцином з повторним метастазуванням, які виникли після проведеної тиреоїдектомії та радіойодотерапії.

Матеріали і методи. Проведено порівняльний аналіз фенотипічних характеристик тиреоцитів та виявлені зміни їх цитоморфологічних та імуноцитохімічних характеристик між первинними та повторними метастазами кожного пацієнта.

Результати. Фенотипічні характеристики тиреоцитів метастазів відображали тенденцію до втрати їх диференціювання (втрата експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну та цитоморфологічних проявів високого ступеня диференціювання тиреоцитів та, як результат, втрата здатності до накопичення радіоїоду повторними метастазами в порівнянні з первинними).

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, матеріал тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії, рецидиви, радіойодорефрактерні метастази.

Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) в більшості випадків відрізняється позитивним прогнозом (понад 90 % хворих мають 20-річне виживання) та безрецидивним перебігом завдяки проведенню стандартної терапії (тиреоїдектомії, супресивної гормональної терапії та радіойодотерапії) [1]. Втім, за даними літератури, в 2–29 % випадків, через деякий час після проведення тиреоїдектомії та радіойодотерапії (РЙТ) відбувається повторне метастазування папілярного раку [2–4]. За даними нашої клініки, таке метастазування з виникненням регіонарних метастазів може бути навіть багаторазовим, з утворенням врешті-решт радіойодорефрактерних метастазів, які втрачають здатність до накопичення радіоїоду та негативно впливають на ефективність РЙТ. Оскільки багаторазове метастазування папілярного раку щитоподібної залози — явище незвичайне, актуальним є дослідження клініко-біологічних особливостей таких метастазів, а також фенотипічних особливостей популяції їх тиреоцитів з метою виявлення цитологічних змін, які відбуваються в процесі онкогенезу цього захворювання.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 24 до 77 років, що проходили обстеження, хірургічне лікування та РЙТ у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Досліджували пункційний матеріал 28 метастазів папілярних карцином, отриманих від 14 хворих, у яких було зафіксовано багаторазове метастазування. Цитоморфологічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених методом Романовського. Імуноцитохімічні дослідження виконували непрямым імунопероксидазним методом з використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоглобуліну (DakoCytomation, Данія), тиреоїдної пероксидази (Dako, ТРО-47), антигену Ki-67 (Clone MIB-1, DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти γ -глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин забарвлювали розчином гематоксиліну.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на сприятливий прогноз ПКЩЗ та відсутність рецидивування в більшості випадків на фоні проведеної тиреоїдектомії та РЙТ привертають увагу випадки багаторазового метастазування з появою

© Г. В. Зелінська, Ю. М. Божок, А. М. Кваченко,
Г. М. Кулініченко, Г. Я. Устименко, Є. А. Шовковий,
Т. М. Кучменко, Є. О. Моторний, 2017

радіоїодорефрактерних метастазів (РЙРМ), які зустрічалися в практиці клініки нашого інституту. За даними літератури, існує три основних типи рецидивування ПКЩЗ: віддалені метастази, локальні рецидиви не в межах лімфатичних вузлів та метастази в лімфатичні вузли [2]. Наші дослідження пов'язані з регіонарними метастазами в лімфатичні вузли ший.

Існують суперечливі відомості літератури щодо частоти рецидивування ПКЩЗ. Так, за даними деяких авторів, вона складає не більше 5 %, за даними інших — досягає 10–29 % протягом 10 років спостереження [3, 4]. Таку вражаючу різницю між результатами різних дослідників пояснюють демографічними особливостями, різними гістологічними типами вказаних пухлин, різними хірургічними підходами та ін. [5]. Існують дані літератури щодо більшої частоти рецидивування таких гістологічних варіантів ПКЩЗ, як висококлітинний, стовбчастоклітинний, онкоцитарний в порівнянні з іншими [6]. Водночас не знайдено даних щодо будь-яких цитологічних досліджень метастазів папілярного раку щитоподібної залози з багаторазовим метастазуванням. Метою роботи було проведення комплексних цитоморфологічних та імуноцитохімічних досліджень популяцій тиреоцитів пунктів метастазів таких папілярних карцином та порівняльний аналіз фенотипічних характеристик між первинними та повторними метастазами кожного пацієнта з ПКЩЗ з багаторазовим рецидивуванням.

У пацієнтів з гістологічним діагнозом ПКЩЗ досліджували метастази, які виникли через певний час після проведення тиреоїдектомії та РЙТ. У більшості обстежених перший метастаз (М1) був виявлений через 1–5 років після проведення тиреоїдектомії, а повторний метастаз (М2) — через 1–4 роки після виявлення першого метастазу. У 6 хворих (42 %) М1 виявився радіоїодочутливим, тобто накопичував радіоїод при проведенні сцинтиграфічного дослідження. Водночас М1 інших хворих та всі М2 були радіоїодорефрактерними, тобто не було виявлено накопичення в них радіоїоду.

Цитоморфологічні характеристики пунктів М1 у пацієнтів з рецидивуючими ПКЩЗ з повторним метастазуванням відрізнялися. В усіх радіоїодочутливих метастазах цитоморфологічна картина пунктів була представлена однорідною популяцією одноманітних тиреоцитів 1-го типу невеликого розміру (12–20 мкм), з помірним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (див. рис. АІ кол. вкл.). Таке спостереження цілком збігається з нашими попередніми дослідженнями радіоїодочутливих метастазів папілярних карцином [7]. В інших випадках у пунктах радіоїодорефрактерних М1 були присутні тиреоцити 2-го типу, які склалися зі збільшених за розмірами (24–48 мкм) поліморфних базофільних клітин зі зменшеним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Розташування тиреоцитів у пластах було нерегулярним, іноді в них можна було спостерігати базофільну «макулу», розташовану в цитоплазмі біля ядра (рис. АІІ кол. вкл.).

При порівнянні цитоморфологічних характеристик пунктів М1 з М2 між ними виявилась яскрава

різниця в усіх випадках, коли М1 метастази були радіоїодочутливими, а М2 — радіоїодорефрактерними. При цьому відбувалася зміна спокійної, однорідноклітинної цитоморфологічної картини, характерної для радіоїодочутливих метастазів на поліморфноклітинну цитоморфологію з наявністю різних типів тиреоцитів та нерегулярних клітинних пластів на фоні кістозної дегенерації, що є більш характерним для РЙРМ (рис. АІІІ кол. вкл.).

У пацієнтів, у яких М1 та М2 були радіоїодорефрактерними, в більшості випадків не визначалося значних цитологічних змін між ними. Втім слід зазначити 2 випадки різкої зміни цитоморфології, коли, в порівнянні зі спокійною морфологією пункту М1, цитологічна картина пункту М2 була представлена різко атипівними тиреоцитами, які нагадували клітини низькодиференційованої карциноми.

Імуноцитохімічні характеристики пунктів радіоїодочутливих М1 були подібними — більшість їх тиреоцитів містили тиреоїдну пероксидазу та тиреоглобулін, експресія яких зникала або різко знижувалась у пунктах радіоїодорефрактерних М2. У випадках, коли М1 та М2 були радіоїодорефрактерними, експресія тиреоїдної пероксидази була відсутня в обох метастазах або не перевищувала 16 % в М1, при цьому в М2 дорівнювала нулю. Експресія тиреоглобуліну була мозаїчною в пунктах М1 та М2, в деяких випадках виявлена в поодиноких тиреоцитах, мала місце тенденція до зниження експресії тиреоглобуліну в М2 в порівнянні з М1 (табл.). Оскільки тиреоїдна пероксидаза та тиреоглобулін необхідні для захвату радіоїоду тиреоцитами, їх експресія відображає ефективність лікування метастазу радіоїодотерапією. Не виявлено значної різниці в експресії антигену проліферативної активності клітин Ki-67 між М1 та М2, відсоток тиреоцитів з цим антигеном складав від 1 до 17 %. За даними літератури, високий вміст Ki-67-позитивних тиреоцитів в ПКЩЗ (> 4 %) є незалежним фактором прогнозу агресії пухлин та їх схильності до рецидивування [8].

Таким чином, при дослідженні фенотипічних характеристик популяції тиреоцитів метастазів рецидивуючих ПКЩЗ з повторним метастазуванням спостерігалися зміни цитоморфологічних та імуноцитохімічних характеристик тиреоцитів у пунктах М2 в порівнянні з М1. Так, в 42 % випадків клітини М1 були здатні до накопичення радіоїоду, для них була характерною висока експресія тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та цитоморфологія клітин високого ступеня диференціювання. При цьому всі М2 втратили здатність до накопичення радіоїоду та характеризувались низькою експресією тиреоїдної пероксидази, а частіше її відсутністю та мозаїчною експресією тиреоглобуліну. Цитоморфологічна картина М2 у 4 випадках (21,4 %) різко відрізнялася від М1 та характеризувалася появою різко атипівних клітин, світлих клітин, оксифільних клітин, що, вірогідно, було проявом втрати високого ступеня диференціювання тиреоцитів та їх здатності до накопичення радіоїоду. Різку зміну цитоморфологічних та імуноцитохімічних

Характеристики регіонарних метастазів рецидивуючих папілярних карцином з повторним метастазуванням, які виникли після проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії

	РЙР	РЙЧ	Показник							
			Цитоморфологічний			Імуноцитохімічний				
			1-й тип тиреоцитів	2-й тип тиреоцитів	Оксифільні тиреоцити	Тро 0	Тро < 50 %	Тро > 50 %	Тг < 50 %	Тг > 50 %
M1 (14)	6	8	14	7	2	0	8	6	4	10
M2 (14)	0	14	7	14	2	12	2	0	10	4

Примітки: M1 — первинні метастази;
 M2 — повторні метастази;
 РЙР — радіоїодорефрактерні метастази;
 РЙЧ — радіоїодочутливі метастази;
 Тро — тиреоїдна пероксидаза, відсоток тиреоцитів, які містять Тро;
 Тг — тиреоглобулін, відсоток тиреоцитів, які містять Тг.

характеристик тиреоцитів ПКЦЗ M2 в порівнянні з M1 можна пояснити тим, що завдяки генетичним змінам в популяції тиреоцитів M1 з часом з'являються клітинні субклони, можливо поодинокі, серед яких є такі, що втрачають здатність до накопичення радіоїоду, здатні до метастазування та утворення радіоїодорефрактерних метастазів M2.

ВИСНОВКИ

У результаті проведеної роботи вперше проведено комплексне цитоморфологічне та імуноцитохімічне дослідження популяції тиреоцитів регіонарних

метастазів рецидивуючих папілярних карцином щитоподібної залози з повторним метастазуванням, які виникли після проведеної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії.

Фенотипічні характеристики тиреоцитів повторних метастазів відображали тенденцію до втрати їх диференціювання (втрата експресії тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та цитоморфологічних проявів високого ступеня диференціювання тиреоцитів і, як результат, втрати здатності до накопичення радіоїоду повторними метастазами в порівнянні з первинними).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // B. R. Haugen, K. A. Erik, K.C. Bible et al. // *Thyroid*. — 2016. — Vol. 26, N 1. — P. 1–133.
2. Clive S. Grant. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery // Grant S. Clive // *Gland Surg.* — 2015. — Vol. 4, N 1. — P. 52–62.
3. Floros P. Hugely Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma // P. Floros, R. Grigg // *The Internet Journal of Otorhinolaryngology*. — 2010. — Vol. 13, N 1.
4. Ralph P. Tufano. Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance // Tufano Ralph P., G. Clayman, K. Heller // *Thyroid*. — 2015. — N 1. — P. 15–27.
5. Factors Affecting the Locoregional Recurrence of Conventional Papillary Thyroid Carcinoma After Surgery: A Retrospective Analysis of 3381 Patients // Yong Joon Suh, Hyungju Kwon, Su-jin Kim et al. // *Annals of Surgical Oncology*. — 2015. — 22, N 11. — P. 3543–3549.
6. Clinicopathological features of recurrent papillary thyroid cancer // Jian Zhu, Xinli Wang, Xiaoxuan Zhang, et al. // *Diagnostic Pathology*. — 2015. — Vol. 10, N 96 DOI: 10.1186/s13000-015-0346-5.
7. Субклональна структура популяції тиреоцитів радіоїодорефрактерних та радіоїодочутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози // Г. В. Зелінська, Г. М. Кулініченко, Г. Я. Устименко та ін. // *Укр. радіол. журн.* — 2016. — Т. XXIV, вип. 3. — С.15–19.
8. Ki-67 Labeling Index Is a Predictor of Postoperative Persistent Disease and Cancer Growth and a Prognostic Indicator in Papillary Thyroid Carcinoma / Akira Miyauchi, Takumi Kudo, Mitsuyoshi Hirokawa et al. // *Eur Thyroid J.* — 2013. — N 1. — P. 57–64.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2017.

А. В. ЗЕЛИНСКАЯ, Ю. М. БОЖОК, А. Н. КВАЧЕНЮК, Г. Н. КУЛИНИЧЕНКО,
А. Я. УСТИМЕНКО, Е. А. ШЕЛКОВОЙ, Т. Н. КУЧМЕНКО, Е. О. МОТОРНЫЙ

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ ТИРЕОЦИТОВ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОВТОРНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

Цель работы. Впервые проведено комплексное цитоморфологическое и иммуноцитохимическое исследование популяции тиреоцитов пунктатов 28 метастазов рецидивирующих папиллярных карцином с повторным метастазированием, которые возникли после проведенной тиреоидэктомии и радиойодтерапии.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ фенотипических характеристик тиреоцитов и выявлены изменения их цитоморфологических и иммуноцитохимических характеристик между первичными и повторными метастазами каждого пациента.

Результаты. Фенотипические характеристики тиреоцитов метастазов отражали тенденцию к потере их дифференцировки (утрата экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина и цитоморфологических проявлений высокой степени дифференцировки тиреоцитов и, как результат, утрате способности к накоплению радиоiodа повторными метастазами в сравнении с первичными).

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, материал тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, рецидивы, радиойодрефрактерные метастазы.

A. ZELINSKAYA, YU. BOZHOK, A. KVACHENUK, G. KULINICHENKO,
A. USTIMENKO, E. SHELKOVY, T. KUCHMENKO, E. MOTORNYI

SI V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

PHENOTYPIC FEATURES OF THYROCYTES OF RECURRENT PAPILLARY THYROID CARCINOMAS WITH REPEATED METASTASIS

Purpose. Complex cytomorphological and immunocytochemical studies of fine-needle aspiration biopsy of 28 metastases of recurrent papillary carcinomas with repeated metastasis, appearing after thyroidectomy and radioactive iodine therapy, were conducted for the first time.

Materials and methods. A comparative analysis of phenotypic features of the thyrocytes was carried out as well as the changes in phenotypic characteristics of thyrocytes between primary and secondary metastases of papillary thyroid cancer were revealed.

Results. The phenotypic features of metastases thyrocytes reflected the tendency to cell differentiation loss (loss of expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin and cytomorphological manifestations of high thyrocytes differentiation resulting in inability to accumulate radioactive iodine by repeated metastases in comparison with the primary ones).

Keywords: thyroid, papillary carcinoma, fine needle aspiration biopsy, recurrence of papillary cancer, radioiodine-refractory metastases.

Контактна інформація:

Зелінська Ганна Володимирівна

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділення функціональної діагностики

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

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: +38 (044) 431-02-96, (050) 617-19-28

e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net