

Summary. A high efficacy of neoadjuvant middle-fractioned gamma irradiation with polyradiomodification with tegafur and L-arginine hydrochloride was established. Conclusion was based on the analysis of pathological changes in the light and ultra-thin levels with determination of the therapeutic pathomorphosis degree in regional metastases-affected lymph nodes in 32 patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, lymphatic nodes, therapeutical pathomorphosis, chemoradiotherapy, nitric oxide.

Г. В. ЗЕЛІНСЬКА

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

ІМУНОЦИТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДООПЕРАЦІЙНОМУ ПРОГНОЗУВАННІ РАДІОЙОДОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

THE IMUNOCYTOCHEMICAL ADVANCES IN PROGNOSIS OF METASTASIS RADIOIODINE RESISTANT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком щитоподібної залози (РЩЗ) залишаються радіоїодорезистентні метастази, які виникають в 2–25 % випадків, навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радіоїодотерапією [1, 2]. Актуальним є питання раннього доопераційного прогнозування та діагностики радіоїодорезистентних метастазів, яке можливе при виявленні цитологічних особливостей їх клітин.

На основі виявлення імуноцитохімічних особливостей клітин радіоїодорезистентних метастазів папілярних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) розроблено методи доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності та ефективності радіоїодотерапії. В даній роботі вперше проведені імуноцитохімічні дослідження пунктів радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку в порівнянні з групою радіоїодочутливих метастазів, виявлених в післяопераційному періоді та загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози.

Використано матеріал тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій пацієнтів, що проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах 40 первинних пухлин папілярних карцином щитоподібної залози, виявлених до проведення тиреоїдектомії та на пунктатах 65 метастазів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ), які були виявлені після проведення тотальної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії, 48 з них були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду, до 17 накопичували радіоїод.

Використовували цитоморфологічні, імуноцитохімічні та статистичні методи.

Цитоморфологічні дослідження проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за методом Романовського.

Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямым імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти цитокератину 17, тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази (DakoCytomation)

Найбільшою проблемою раку щитоподібної залози є діагностика і лікування радіоїодорезистентних метастазів, для яких радіоїодотерапія стає не ефективною. Для доопераційного моніторингу радіоїодорезистентних метастазів ПРЩЗ ми вперше пропонуємо використання імуноцитохімічного виявлення в пунктатах цитокератину 17 та тиреоїдної пероксидази. В наших попередніх дослідженнях було показано, що експресія цитокератину 17 у клітинах папілярних карцином ЩЗ є прогностичним фактором радіоїодорезистентності [3]. Виявлення цитокератину 17 в матеріалі пункційних біопсій папілярних карцином дозволяє передбачати появу радіоїодорезистентних метастазів. Якщо процент клітин, які містять цитокератин 17, перевищує 10 %, з 70 % вірогідністю можна прогнозувати появу радіоїодорезистентних метастазів у пацієнта. Такі хворі потребують більш ретельного нагляду та додаткових досліджень навіть у випадку отримання йодонегативних сканів (ультразвукові, рентгенологічні та комп'ютерні дослідження).

За даними радіологічного відділення нашого інституту, у 2,5 % пацієнтів були виявлені радіоїодорезистентні регіонарні метастази ПРЩЗ. Проте в післяопераційному періоді виявляються також метастази папілярного раку, клітини яких не втратили здатності до ефективного накопичення радіоїоду. Раніше нами було показано, що радіоїодонегативні метастази відрізняються від радіоїодочутливих метастазів ПРЩЗ за процентним вмістом тироцитів, які експресують тиреоїдну пероксидазу [4]. Тиреоїдна пероксидаза відсутня в епітелії 83 % радіоїодорезистентних метастазів, а в останніх випадках процент клітин, в яких була виявлена тиреоїдна пероксидаза, складав від 6 до 22 %. Водночас у групі метастазів, які накопичували

радіойод, тиреоїдна пероксидаза виявлялась у дуже високому проценті епітеліальних клітин (67–87 %). За допомогою імуноцитохімічного визначення тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів ПРЩЗ, які виявляють в післяопераційному періоді, можна прогнозувати їх радіоїодорезистентність. Відсутність тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів дозволяє передбачити нездатність його клітин до накопичення радіоїоду, тобто його радіоїодорезистентність. Це свідчить про безперспективність подальшого лікування радіоїодом цього метастазу та необхідність його хірургічного видалення. Якщо понад 70 % клітин пунктату містять тиреоїдну пероксидазу, прогнозують здатність метастазу до накопичення радіоїоду та доцільність подальшого лікування радіоїодом.

На сьогоднішній день популярними методами прогнозування поведінки пухлин є використання такого молекулярного фактора, як мутація гена BRAF у пункційному матеріалі первинних папілярних карцином для прогнозування агресивної клінічної поведінки та появи рецидивів ПРЩЗ [5, 6]. Утім, методи молекулярної біології потребують високоякісного обладнання та навряд чи можуть бути використані

у практичній діяльності українських клінік. Водночас запропоновані нами методи імуноцитохімічного моніторингу радіоїодорезистентності можуть дозволити клініцистам досить точно прогнозувати радіоїодорезистентність щитоподібної залози ще на доопераційному етапі та обирати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія або хірургічне видалення метастазів) та не потребують коштовного обладнання.

Запропоновані методи доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози за допомогою імуноцитохімічного визначення в пунктатах цитокератину 17 та тиреоїдної пероксидази. З метою прогнозування радіоїодорезистентності цитокератин 17 виявляють у пунктатах первинних папілярних карцином. Для передбачення статусу відносно накопичення радіоїоду післяопераційних метастазів запропоновано визначення в їх пунктатах тиреоїдної пероксидази. Ці методи допомогатимуть клініцистам досить точно прогнозувати радіоїодорезистентність папілярних карцином щитоподібної залози та обирати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія чи видалення метастазів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake* / C. Mian, S. Barollo, G. Penneliet et al. // Clin. Endocrinol. — 2008. — Vol. 68, N 1. — P. 108–116.
2. *Lee M. C. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131-I whole-body scan* / M. C. Lee, J. K. Chung, Y. So // J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 40, N 6. — P. 986–992.
3. *Зелінська Г. В. Йодпероксидаза та цитокератин 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду* : дис. ... канд. біол. наук. / Г. В. Зелінська. — Київ, 2007. — 139 с.
4. *Зелінська Г. В. Тиреоїдна пероксидаза в пунктатах радіоїодорезистентних та радіоїодочутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози* / Г. В. Зелінська // Укр. радіол. журн. — 2012. — Т. XX, № 3. — С. 299–301
5. *BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer* / M. Xing, W. H. Westra, R. P. Tufano et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 12. — P. 6373.
6. *Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and 131I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma* / J. J. Min., J. K. Chung, Y. J. Lee. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N 5. — P. 639–645.

Резюме. Предложены методы дооперационного прогнозирования радиоїодорезистентности папиллярного рака щитовидной железы при помощи иммуноцитохимического выявления в пунктатах цитокератина 17 и тиреоидной пероксидазы. С целью прогнозирования радиоїодорезистентности, цитокератин 17 выявляют в пунктатах первичных папиллярных карцином. Для определения статуса по отношению к накоплению радиоїода метастазов, выявленных в послеоперационном периоде, предлагается определение в их пунктатах тиреоидной пероксидазы. Внедрение в практику этих простых и не слишком дорогих методов позволит с высокой точностью прогнозировать радиоїодорезистентность папиллярного рака щитовидной железы и поможет клиницистам в определении правильной тактики лечения пациентов (радиоїодотерапия или хирургическое удаление метастазов).

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, прогноз, радиоїодорезистентные метастазы, цитокератин 17, тиреоидная пероксидаза.

Summary. The topical issues is the problem of prognosis of metastasis radioiodine resistant metastasis. We offered the methods of prognosis of metastasis radioiodine resistant of papillary thyroid carcinoma with the help of immunocytochemical detection of the cytokeratin 17 and thyroid peroxidase. With the purpose of prognosis of metastasis radioiodine resistibility the cytokeratin 17 is taped in punctates of primary papillary carcinomas. This approach allows predict response of metastases on radioiodine therapy to choose proper therapeutic approach.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, cytological diagnosis, prognosis, radioiodine resistant metastasis, cytokeratin 17, thyroid peroxidase.