

Сумісне використання визначення експресії тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктатах у передопераційному прогнозуванні ефективності радіоїодтерапії поопераційних метастазів папілярного тиреоїдного раку

Г.В. Зелінська

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

Резюме. Мета роботи – дослідити вплив метанандаміду – метаболічно стійкого похідного ендоканабіноїду N-арахідоноїлетаноламіну на активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у центрах регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи (ГГАС), а також на рівень кортикостероїдів у плазмі крові щурів. **Матеріал і методи.** Активність АПФ у гіпоталамусі, аденогіпофізі, надниркових залозах і плазмі крові щурів визначали за допомогою флуориметричного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu (Sigma, США). Вміст 11-гідроксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів встановлювали із застосуванням флуориметричного мікрометоду. **Результати.** Через 1 годину після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозах 0,2 мг/кг і 0,02 мг/кг активність АПФ у центральних ланках ГГАС – гіпоталамусі та аденогіпофізі підвищувалася, активність АПФ у надниркових залозах та активність циркулюючого в крові ферменту знижувалися. Після одноразового введення інтактним щурам метанандаміду в дозі 0,2 мг/кг виявлено підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові щурів, введення метанандаміду в низькій дозі – 0,02 мг/кг не призводило до вірогідних змін рівня кортикостероїдів у крові

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

тварин. **Висновки.** Екзогенні канабіноїди модулюють активність ангіотензинової системи в різних ланках ГГАС, стимулюючи активність АПФ у гіпоталамусі ц аденогіпофізі та знижуючи активність ферменту в надниркових залозах і плазмі крові через 1 годину після одноразового введення метанандаміду інтактним щурам. Через кортикотропін-релізінг активність ангіотензину гіпоталамуса та аденогіпофіза підвищення активності АПФ у цих структурах може бути одним із важливих чинників активації ГГАС, зокрема, синтезу кортикостероїдів, спричиненого одноразовим введенням метанандаміду в високих дозах.

Ключові слова: ангіотензинперетворюючий фермент, гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система, метанандамід, кортикостероїди.

Фізіологічним підґрунтям успішної діагностики та лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою радіоїоду є унікальна здатність тиреоїдного фолікулярного епітелію акумулювати радіоїод і використовувати його в синтезі тиреоїдних гормонів. Це забезпечує сприятливий прогноз для більшості хворих із папілярним тиреоїдним раком. Втрата клітинами тиреоїдного раку здатності до накопичення радіоїоду (розвиток радіоїодрезистентності) корелює зі скороченням виживання хворих, середня медіана якого знижується аж до 2,5-3,5 року в пацієнтів із віддаленими метастазами [1-3]. В основі розвитку радіоїодрезистентності лежать порушення клітинних механізмів акумуляції йоду тиреоцитами. За даними літератури, умовами ефективної акумуляції I-131 тиреоцитом є не лише його захоплення клітиною, а й ретенція в клітинах, достатня для забезпечення цитотоксичного ефекту радіоїоду. Ефективний період напівжиття ізотопу залежить від багатьох чинників, але важливий вплив на нього справляє період органіфікації йоду, який каталізується тиреоїдною пероксидазою (ТПО) [4-6]. Зниження процесу органіфікації внаслідок зменшення експресії ТПО призводить до швидкого рефлюксу радіоїоду з клітини та зменшує ефективність його акумуляції, оскільки за таких умов неможливо досягнення радіаційної дози, необхідної для здійснення радіаційного ефекту. До процесу акумуляції радіоїоду тиреоцитами залучено також тиреоглобулін (Тг), який є субстратом для зв'язування активного йоду та утворення тиреоїдних гормонів [4].

Імуногістохімічні дослідження тканин тиреоїдних метастазів, які не накопичують радіоїод, демонструють значну редукцію в них

Тг, ТПО та їх мРНК. Дослідники також знайшли значну кореляцію експресії ТПО зі здатністю клітин до накопичування радіоїоду, але відзначили неможливість прогнозування радіоїод-накопичувальної здатності за рівнем експресії NIS і ТПО. Про залежність розвитку радіоїодрезистентності від втрати експресії ТПО свідчать досліди з трансфекції гена, що кодує цей фермент у клітинах пухлинних ліній, для яких він не є характерним, що призводить до накопичення радіоїоду [7, 8]. Деякі дослідження демонструють зворотну залежність між рівнем експресії ТПО в тканині пухлини та стадією TNM. Так, знайдено різницю в експресії ТПО між мінімально та широко інвазивною папілярними карциномами (ПК). 20-річне виживання пацієнтів становило 72% для хворих із низькою експресією ТПО та 100% для пацієнтів з її високою експресією [9]. Показано, що високу експресію ТПО асоційовано з низьким ризиком метастазування впродовж 5 років і менш агресивною поведінкою пухлин [10]. Щодо Тг існують суперечливі дані про кореляцію його наявності в клітинах ПК і їх метастазів та явищем радіоїодрезистентності. Деякі дослідження демонструють, що наявність Тг у клітинах і сироватці крові не корелює зі здатністю до накопичення радіоїоду, а за рівнем сироваткового Тг неможливо передбачити результати йод-сканування. Водночас іншими авторами показано, що всі пацієнти зі слабкою експресією Тг клітинами рецидиву є йод-негативними, ¹⁸F-FDG-позитивними, але 45% пацієнтів із радіоїод-негативними метастазами характеризувалися вираженою експресією Тг у клітинах [11-13].

Отже, суперечливі літературні дані щодо кореляції експресії ТПО та Тг і йод-

накопичувальною здатністю метастазів тиреоїдних карцином і відсутність наукових даних щодо експресії цих антигенів у матеріалі тонкогілкових пункційних аспіраційних біопсій (ТАПБ) метастазів ПК ЩЗ залежно від їх йод-накопичувальної здатності спонукали нас до проведення даного дослідження. **Метою роботи** було імуноцитохімічне дослідження експресії ТПО та Тг у пункційному матеріалі радіоїодрезистентних (РЙРМ) і радіоїодчутливих метастазів (РЙЧМ) ПК ЩЗ і з'ясування можливості використання цих антигенів як маркерів передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності ПК ЩЗ.

Матеріал і методи

Дослідження проводили на матеріалі ТАПБ 104 метастазів ПК ЩЗ, які виявили за результатами сонографічного та скінтиграфічного обстеження пацієнтів у поопераційний період, тобто після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії (79 – РЙРМ, 25 – РЙЧМ). Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського, непрямым імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти Тг – клон RBV/01 (Sigma, США) і клон ДАК-Тг 6 (DakoCytomation, Данія), розведення антитіл 1:100; ТПО (ТРО-47, DakoCytomation, Данія), розведення 1:50. Як антитіла другого шару використовували моноклональні антитіла проти γ -глобулінів миші (DakoCytomation, Данія), розведення 1:100. Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дозбарвлювали розчином гематоксиліну та визначали відсоток антиген-позитивних тиреоцитів, підраховуючи щонайменше 1000 тиреоцитів пунктату. Статистичну обробку даних виконували за непараметричним методом Манна – Уїтні та методом кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в програмі Statistica 11.

Результати та обговорення

Виявлено дуже високо значущу різницю з рівнем значущості $p < 0,001$ між відсотком тиреоцитів, які експресують ТПО і Тг, у РЙРМ і РЙЧМ ПК ЩЗ (для ТПО $p=0$, для Тг $p=0,000028$). Візуалізувати отримані резуль-

тати статистичних досліджень допомагають діаграми розмаху для кожного з показників. На діаграмі відображено медіану як міру центральної тенденції, кватильний розмах (діапазон, куди потрапляє 50% значень навколо медіани) та розмах варіації як міри неоднорідності для кожного з досліджуваних показників (відсоток клітин з експресією ТПО і Тг для РЙРМ і РЙЧМ) (**рис. 1**). Описові статистики для РЙРМ і РЙЧМ за показниками ТПО та Тг наведено в **таблиці**.

З побудованих діаграм бачимо, що максимальний відсоток ТРО-позитивних клітин становив 25% для групи РЙРМ, що нижче від мінімального значення цього показника

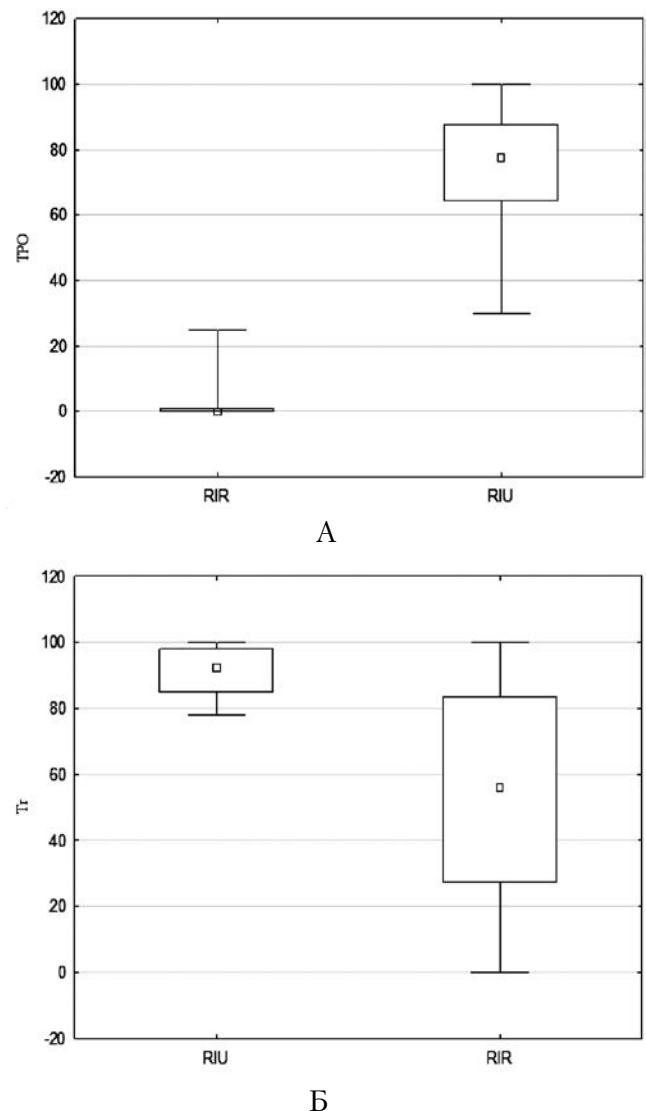


Рис. 1. Діаграми розмаху по групах RIR (радіоїодрезистентні метастази) та RIU (радіоїодчутливі метастази) для показників: А — ТРО (відсоток клітин, що містять тиреоїдну пероксидазу); Б — Тг (відсоток клітин, що містять тиреоглобулін).

Оригінальні дослідження

Таблиця. Описові статистики для радіоїодрезистентних (RIR) і радіоїодчутливих метастазів (RIU) за показниками ТПО та Тг

Показник	Медіана	Мінімум	Максимум	Нижня квартиль	Верхня квартиль	Квартильний розмах
RIU (ТПО)	77,5	78	100	64,5	87,5	23
RIR (ТПО)	0	0	25	0	1	1
RIU (Тг)	92,5	78	100	87	98	13
RIR (Тг)	56	0	100	27,5	83,5	56

для групи РЙЧМ (30%). Значення медіани (77,5%) можна використовувати як граничний відсоток клітин, які містять ТПО, перевищення якого однозначно вказує на радіоїодчутливість досліджуваного метастазу, а відсутність клітин із ТПО свідчить про радіоїодрезистентність метастазу. Квартильний розмах для відсотка клітин із ТПО для групи РЙРМ становив 1, що свідчить про високу однорідність досліджуваних даних, а для групи РЙЧМ – 23, що свідчить про достатню неоднорідність даних. Дійсно, відсоток ТРО-позитивних клітин у цій групі варіював від 30% до 100%.

Усі РЙРМ було хірургічно видалено. У 12 із 79 пацієнтів цієї групи з часом неодноразово з'являлися повторні РЙРМ.

Аналіз ефективності проведеної радіоїодтерапії для групи пацієнтів із РЙЧМ демонструє, що, незважаючи на те, що всі метастази даної групи накопичували радіоїод, ефективність радіоїодтерапії в пацієнтів із різним відсотком ТРО-позитивних клітин була різною. Для 87,5% випадків у цій групі радіоїодтерапія була успішною, та нові метастази не з'являлися (відсоток ТРО-позитивних клітин у пунктатах поопераційних метастазів цих пацієнтів перевищував 50%). Водночас у 12,5% випадків у цій групі хоча спочатку метастази помірно накопичували радіоїод, з часом вони втрачали цю здатність, тобто розвивалась їх вторинна радіоїодрезистентність, тому вони були видалені хірургічно (відсоток ТРО-позитивних клітин у пунктатах таких метастазів становив від 30% до 46%). Окрім того, у цих пацієнтів РЙРМ з'являлися повторно через деякий час після ліквідації перших метастазів. Це демонструє, що проміжні значення відсо-

тка клітин з експресією ТПО (30-46%) хоча й зумовлюють помірне накопичення радіоїоду, але можуть не бути достатніми для успішної радіоїодтерапії. Це явище може бути пояснено існуванням різних клонів тиреоцитів – із різним рівнем експресії ТПО. Імовірно, епітеліоцити, які містили ТПО, було з часом знищено цим радіофармпрепаратом, а прогрес захворювання відбувався за рахунок тиреоцитів, які не містили цього антигену та не були здатними до накопичення радіоїоду.

Отже, відсутність ТПО в пунктатах метастазів ПК, виявлених у поопераційний період, свідчить про нездатність їх клітин до зв'язування радіоїоду, безперспективність лікування радіоїодом цього метастазу та доцільність його хірургічного видалення. Якщо понад 77,5% тиреоцитів пунктату метастазу містять ТПО, передбачають високу ефективність радіоїодтерапії та доцільність її подальшого використання. Якщо виявлено невеликий відсоток ТПО-позитивних тиреоцитів у пунктаті метастазу (30-46%), можливо помірне накопичення радіоїоду, але ефективність радіоїодтерапії може бути низькою. На це слід звернути увагу клініцистів.

Аналіз діаграми розмаху для Тг демонструє, що медіана відсотка Тг-позитивних клітин для групи РЙРМ становила 56%, а для групи РЙЧМ – 92,5%. Квартильний розмах для показника (відсоток клітин із Тг) для групи РЙРМ становив 56%, що свідчить про дуже високу неоднорідність досліджуваних даних (дійсно, відсоток Тг-позитивних тиреоцитів у цій групі варіював від 0% до 100%), а для групи РЙЧМ – 13%, що свідчить про достатню однорідність даних (від 78% до 100%).

Попри статистично доведену наявність дуже високої значущої різниці між групами РЙРМ і РЙЧМ за відсотком Тг-позитивних клітин діаграма демонструє, що загальний розмах варіації їх відсотків для групи РЙРМ і РЙЧМ перетинається. Причому максимальне значення відсотка Тг-позитивних клітин (100%) в обох групах збіглося. Із цього випливає висновок, що, якщо відсоток Тг-позитивних клітин у пунктатах метастазів перевищує 78% (мінімальне значення для РЙЧМ), прогнозування їх радіоїодрезистентності за цим показником є неможливим. Але мінімальне значення відсотка Тг-позитивних

клітин у групі РЙРМ дорівнює нулю, що ніколи не спостерігалось в групі РЙЧМ.

У результаті проведеного відповідного кореляційного аналізу визначено наявність несуттєвого прямого лінійного зв'язку на рівні значущості $p=0,05$ між експресією Тг і ТПО в пунктатах РЙРМ ПР ЩЗ (коефіцієнт кореляції становив 0,4186). Діаграма розсіювання демонструє, що за відсутності ТРО-позитивних клітин у пунктатах метастазів кореляція не простежується. Водночас за значень ТРО-позитивних клітин, що перевищують 0%, простежується тенденція до прямого зв'язку між показниками експресії ТПО та Тг (рис. 2.)

Отже, визначення обох антигенів у пунктатах поопераційних метастазів збільшує точність прогнозування їх радіодрезистентності. За наявності відсотка клітин із ТПО в межах 30-46% необхідно також враховувати вміст Тг у пунктатах для підвищення точності прогнозування радіодрезистентності ПР ЩЗ. Якщо він не перевищує 56% (значення медіани), більш імовірною є неефективна радіоїодтерапія. За низького відсотка обох антигенів високою є ймовірність радіодрезистентності метастазів і неефективної радіоїодтерапії.

Розроблений простий і швидкий метод прогнозування радіодрезистентності поопераційних метастазів ПК ЩЗ за сумісним визначенням відсотка тиреоцитів, які містять ТПО та Тг у пунктатах, може позбавити пацієнтів із РЙРМ зайвих курсів радіоїодтерапії, а пацієнтів із РЙЧМ направити на радіоїодтерапію замість операції. З огляду на можливість серйозних побічних ефектів від використання

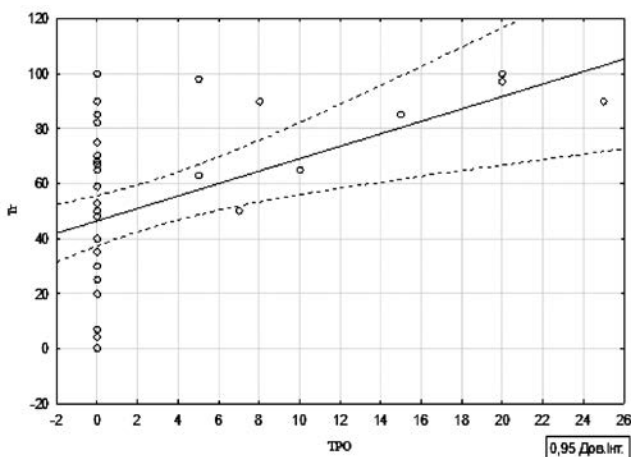


Рис. 2. Діаграма розсіювання показників відсотка ТРО-позитивних і Тг-позитивних тиреоцитів у пунктатах РЙРМ ПР ЩЗ.

радіоїоду (розвиток вторинних онкологічних захворювань, лейкоцитопенії та тромбоцитопенії, сіалоаденітів, набряку тканин, фіброзу легень тощо) та вартісність його використання зрозуміло, наскільки важливим є уникання зайвих курсів радіоїодтерапії.

Важливим є обговорення випадків цілковитої відсутності або наявності лише поодиноких Тг-позитивних клітин, що спостерігалось в 17% пунктів РЙРМ (10/57). У декількох із цих випадків попри наявність регіонарних метастазів ПК ЩЗ не виявили підвищення рівня сироваткового Тг, який вважається надійним маркером розвитку рецидивів ПК у поопераційний період. Це явище є цілком зрозумілим, якщо взяти до уваги думку авторів, що рівень Тг у сироватці крові залежить від кількості пухлинних клітин, які синтезують Тг, режиму секреції Тг і ступеня диференціювання пухлинних клітин [14]. Тобто, за відсутності в клітинах метастазу Тг цілком очікуваним є його нульовий рівень у сироватці крові. Це спонукає до ретельнішого спостереження пацієнтів із великою ймовірністю розвитку радіодрезистентності, визначеною за допомогою прогностичних цитологічних чинників (висока експресія цитокератину № 17, наявність особливих клітинних субпопуляцій у первинних ПК, відсутність експресії ТПО та Тг у метастазах, виявлених у поопераційний період) навіть за отримання негативних сканів із радіоїодом і за наявності нульового значення сироваткового Тг.

Отже, комплексне дослідження імуноцитохімічного профілю РЙРМ метастазів ПК ЩЗ дозволило розробити персоналізований підхід до прогнозування, моніторингу та терапії пацієнтів із папілярною тиреоїдною карциномою.

Наведемо декілька прикладів використання розробленого методу передопераційного прогнозування радіодрезистентності ПК ЩЗ у практичній діяльності клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут).

У пацієнта Г., 1979 року народження, 1996 року після цитологічного дослідження пунктів збільшеної правої частки ЩЗ було діагностовано ПК ЩЗ. Після проведеної тиреоїдектомії пацієнт пройшов обстеження та лікування у відділенні радіоїодтерапії Інституту. За результатами діагностичного скану-

Оригінальні дослідження

вання 1997 року було виявлено слабе накопичення радіоїоду в лімфатичному вузлі шії ліворуч. Пацієнт отримав лікувальну дозу радіоїоду 100 мСі. За результатами діагностичного сканування 2003 року не було виявлено накопичення радіоїоду. Ультрасонографічне обстеження показало наявність лімфатичного вузла в підщелепній зоні ліворуч розміром 23 мм, після чого було проведено його ТАПБ під контролем сонографії та цитологічне дослідження, за результатами яких встановлено діагноз – метастаз ПК ЩЗ. Проведено імуноцитохімічне дослідження пунктату метастазу з використанням антитіл до ТПО та Тг, ТПО в клітинах пунктату не виявили, відсоток Тг-позитивних клітин був невеликим – 16%, що свідчило про радіоїодрезистентність метастазу та неефективність подальшої радіоїодтерапії. Пацієнту було виконано хірургічне видалення метастазу.

Пацієнтку К., 1975 року народження, було прооперовано з приводу ПК ЩЗ. За результатами контрольного ультрасонографічного дослідження виявлено та пропунктовано підозрілий претрахеальний лімфовузол діаметром 9 мм. Імуноцитохімічне дослідження пунктату виявило 87% ТПО-позитивних тиреоцитів і 100% присутність Тг, що дозволило передбачити здатність клітин метастазу до накопичення радіоїоду. Пацієнтка отримала лікувальну дозу радіоїоду, і через деякий час метастаз не фіксувався за допомогою сонографічного та сцинтиграфічного обстежень. Упродовж наступних років спостереження в пацієнта не виявлено метастатичних осередків, тому можна констатувати успіх проведеного даній пацієнтці лікування радіоїодтерапією.

Пацієнтку К., 1993 року народження, прооперовано 2012 року з приводу ПК ЩЗ, після чого проведено радіоїодтерапію. За результатами сонографічного обстеження 2013 року виявлено лімфовузол, підозрілий на метастатичний. За даними ТАПБ встановлено діагноз метастазу ПК ЩЗ і проведено імуноцитохімічну реакцію з антитілами до ТПО та Тг. Виявлено високий рівень експресії ТПО (95%) і 100% Тг-позитивних клітин, передбачено високу ефективність радіоїодтерапії. Дійсно, проведена радіоїодтерапія була успішною, упродовж 4 років метастазів ПК виявлено не було. За результатами діагностичної радіоїодтерапії

не виявлено осередків накопичення радіоїоду. Але 2017 року за даними контрольної сонографії виявлено підозрілий лімфатичний вузол, і за результатами його ТАПБ діагностовано метастаз ПК ЩЗ. Цитологічна картина пунктату метастазу відрізнялася від такої попереднього метастазу, за даними імуноцитохімічної реакції з антитілами до ТПО не було виявлено цього антигену, а відсоток Тг-позитивних клітин становив 52%. Прогнозували радіоїодрезистентність метастазу та неефективність і недоцільність подальшої радіоїодтерапії. Метастаз було видалено хірургічно. Упродовж подальших років метастазів виявлено не було.

У пацієнтки Х., 1977 р.н., після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії було виявлено метастатичний лімфатичний вузол із помірним накопиченням радіоїоду. За результатами ТАПБ встановлено цитологічний діагноз – метастаз ПК ЩЗ. Відсоток клітин із ТПО становив 30%, а відсоток Тг-позитивних клітин – 52%. Із часом накопичення радіоїоду зникло, причому ультразвукове обстеження фіксувало наявність метастатичного лімфовузла, який було видалено хірургічно. Гістологічно було підтверджено метастаз ПК ЩЗ. Імовірно, невелика кількість клітин з експресією ТПО та Тг забезпечувала незначне накопичення радіоїоду метастазом, яке зникло з часом після загибелі цих клітин під впливом радіоїоду та подальшою прогресією метастазу за рахунок інших клітин, які втратили ці антигени та здатність фіксувати радіоїод.

Висновки

1. Доведено вірогідну різницю в експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пункційному матеріалі радіоїодрезистентних і радіоїодчутливих поопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, на підставі чого запропоновано новий метод передопераційного прогнозування ефективності радіоїодтерапії.
2. Показано, що імуноцитохімічне визначення експресії тиреоглобуліну в метастазах є ефективним у передопераційному моніторингу радіоїодрезистентності папілярних карцином щитоподібної залози за відсотка тиреоглобулін-позитивних клітин у пунктаті менше від 56%.

3. Сумісне визначення тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази в пунктатах поопераційних метастазів папілярного раку щитовидної залози збільшує точність прогнозування їх радіоїодрезистентності, надто у випадках виявлення сумнівного відсотка клітин із тиреоїдною пероксидазою.
4. За відсутності імуноцитохімічної реакції з антитілами до тиреоглобуліну в клітинах метастазів папілярної тиреоїдної карциноми, виявлених у поопераційний період, не можна виключити нульовий рівень тиреоглобуліну в сироватці крові навіть за наявності метастазів. Тому необхідним є комплексний персоналізований підхід до таких пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Haugen BR, Erik K A, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26 (1):1-133.
2. Busaidy N, Cabanillas M. Differentiated Thyroid Cancer: Management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*. 2012;2012:618985.
3. Pacini F, Ito Y, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012; 7 (5): 541-54.
4. Degroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism*. 1977; 26(6): 665-718.
5. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2865-75.
6. Liu YY, Stokkel MP, Pereira AM, Corssmit EP, Morreau HA, Romijn JA, Smit JWA. Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(4): 525-31.
7. Mian C, Barollo S, Pennelli G, Pavan N, Rugge M, Pelizzo MR, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake. *Clin Endocrinol*. 2008; 68(1):108-16.
8. Huang M, Batra RK, Kogai T, Lin YQ, Hershman JM, Lichtenstein A, et al. Ectopic expression of the thyroperoxidase gene augments radioiodide uptake and retention mediated by the sodium iodide symporter in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther*. 2001;8(8):612-8.
9. Caballero Y, López-Tomassetti EM, Favre J, Santana JR, Cabrera JJ, Hernández JR. The value of thyroperoxidase as a prognostic factor for differentiated thyroid cancer — a long-term follow-up study. *Thyroid Res*. 2015; 8(12).
10. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):639-46.
11. Bätge B, Dralle H, Padberg B, von Herbay B, Schröder S. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Vichows Archiv A Pathol Anat*. 1992, 421 (6):521-6.
12. Wiseman SM, Griffith OL, Deen S, Rajput A, Masoudi H, Gilks B, et al. Identification of molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic thyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2007;142(8):717-29.
13. Dralle H, Schwarzrock R, Lang W, Böcker W, Ziegler H, Schröder S, Geerlings H. Comparison of histology and immunohistochemistry with thyroglobulin serum levels and radioiodine uptake in recurrences and metastases of differentiated thyroid carcinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985;108(4):504-10.
14. Wang C, Zhang X, Li H, Li X, Lin Y. Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. *PLoSOne*. 2017; 12(7): e0179664.

(Надійшла до редакції 13.08.2019 р.)

Совместное использование определения экспрессии тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы в пунктатах в дооперационном прогнозировании эффективности радиойодтерапии послеоперационных метастазов папиллярного тиреоидного рака

А.В. Зелинская

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

Резюме. Цель — иммуноцитохимическое исследование экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пункционном материале радиойодрезистентных и радиойодчувствительных метастазов папиллярной тиреоидной карциномы и выяснение возможности их совместного применения в качестве маркеров дооперационного прогнозирования эффективности радиойодтерапии. **Материал и методы.** Иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител против тиреоглобулина и тиреоидной пероксидазы проводили на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий 104 метастазов, выявленных после тиреоидэктомии и радиойодтерапии (79 — радиойодрезистентных, 25 — радиойодчувствительных). Статистический анализ проводили по непараметрическому критерию Манна – Уитни в программе Statistica 11. **Результаты.** Выявлена очень высоко значимая разница ($p < 0,001$) между процентом тиреоцитов, экспрессирующих тиреоидную пероксидазу и тиреоглобулин, в радиойодрезистентных и радиойодчувствительных метастазах папиллярного рака щитовидной железы. Эффективность радиойодтерапии отличается у пациентов с разной экспрессией тиреоидной пероксидазы. Промежуточные значения процента клеток с экспрессией тиреоидной пероксидазы (30-46%) хотя и обуславливают умеренное накопление радиойода, но могут не быть достаточными для успешной радиойодтерапии. Показано, что иммуноцитохимическое определение экспрессии тиреоглобулина в метастазах эффективно в дооперационном мониторинге радиойодрезистентности папиллярных карцином щитовидной железы при проценте тиреоглобулин-положительных клеток в пунктатах ниже 56%. **Выводы.** Предложен новый метод дооперационного прогнозирования эффективности радиойодтерапии на основании иммуноцитохимического определения экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пун-

Оригінальні дослідження

ктатах метастазов папілярного тиреоїдного рака, виявлених після тиреоїдектомії і радіоїодотерапії.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, радиоїод-резистентные метастазы, дооперационный прогноз, тиреоглобулин, тиреоїдная пероксидаза.

Joint use of the determination of thyroglobulin and thyroid peroxidase expression in punctates in preoperative prediction of the effectiveness of radioiodine therapy of postoperative metastases of papillary thyroid cancer

A.V. Zelinskaya

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

Abstract. Aim is the immunocytochemical study of the expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin in the puncture material of radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive metastatic papillary thyroid carcinoma, to ascertain the possibility of their joint use as markers of pre-operative prediction of the effectiveness of radioiodine-therapy. **Material and methods.** Immunocytochemical studies using monoclonal antibodies against thyroglobulin and thyroid peroxidase were performed on the material of Fine Needle Aspiration Biopsy of 104 metastases detected after thyroidectomy and radioiodine therapy (79 — radioiodine-resistant, 25 — radioiodine-uptake). The statistical analysis was performed using the

nonparametric Mann-Whitney method in the Statistica 11 program.

Results. A very significant difference was found at a significance level of $p < 0.001$ between percent of thyroid cells expressing thyroid peroxidase and thyroglobulin between radioiodine-resistant and radioiodine-sensitive papillary thyroid metastases. The efficacy of radioiodine therapy is different in patients with different expression of thyroid peroxidase. Intermediate values of the percentage of cells with the expression of thyroid peroxidase although they cause moderate accumulation of radioiodine, but may not be sufficient for successful radioiodinotherapy. The consistent determination of expression of thyroglobulin and thyroid peroxidase in the postoperative of the thyroid papillary cancers metastases increases the accuracy of prediction of their radioiodine resistance, especially when detecting a questionable percentage of cells with thyroid peroxidase. In the absence of an expression of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma metastases found in the postoperative period, it is impossible to exclude a zero level of thyroglobulin in serum, even in the presence of metastases. Therefore, it is not necessary to have a comprehensive personalized approach to such patients.

Conclusions. A new method of preoperative prediction of the effectiveness of radioiodine therapy based on immunocytochemical determination of thyroid peroxidase and thyroglobulin expression in punctates of papillary thyroid cancer metastases detected after thyroidectomy and radioiodine was proposed.

Keywords: thyroid papillary carcinoma, Fine Needle Aspiration Biopsy, radioiodine-resistant metastases, preoperative prognosis, thyroglobulin, thyroid peroxidase.