

Г.В. Зелінська

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

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярний рак, метастази, радіоїодрезистентність, радіоїод, цитологічна діагностика, передопераційне прогнозування, тонкошарова пункційна аспіраційна біопсія.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАДІОІОДРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЧИННИКИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ ТА МЕТОДИ ПРОГНОЗУВАННЯ

Актуальною проблемою діагностики та лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) є радіоїодрезистентні метастази (РЙРМ), що виникають у 4–20% випадків, клітини яких не здатні до накопичення радіоїоду, і радіоїодотерапія для яких стає неефективною. Втрата здатності до накопичення радіоїоду обернено корелює із виживанням хворих на рак ЩЗ, середня медіана виживаності знижується до 2,5–3,5 року в пацієнтів із віддаленими РЙРМ. **Мета** огляду — аналіз публікацій наукової літератури та власних даних щодо відомих механізмів акумуляції радіоїоду тиреоїдними клітинами та їх порушень, що лежать в основі розвитку радіоїодрезистентності тиреоїдного раку, клініко-біологічних особливостей РЙРМ, методів відновлення здатності клітин до накопичення радіоїоду та відомих способів прогнозування радіоїодрезистентності. Здійснений аналіз спонукав до проведення пілотного комплексного цитологічного, цитохімічного та імуноцитохімічного дослідження матеріалу пунктів РЙРМ (порівняно з відповідними групами папілярних карцином та їх метастазів) та виявив характерні цитологічні особливості резистентних до радіоїоду клітин (низький вміст тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, наявність фенотипової гетерогенності епітелію), що дозволило створити на їх підставі методи передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності тиреоїдних карцином.

Карцинома щитоподібної залози (ЩЗ) — розповсюджене злоякісне новоутворення, що становить 0,5–1,5% усіх карцином людини. Частота цього захворювання зростає в усьому світі, і за останнє десятиліття показник темпу зростання захворюваності на рак ЩЗ вийшов на перше місце серед усіх злоякісних новоутворень [1, 2]. Водночас відзначимо, що на відміну від карцином інших локалізацій, диференційований рак ЩЗ у більшості випадків має сприятливий прогноз — летальний кінець фіксують досить рідко (4,0–6,0%), 5-річна виживаність хворих на рак ЩЗ становить $\approx 98,0\%$, а 20–30-річна — $>90,0\%$ [3, 4]. Як відомо, в більшості випадків для лікування пацієнтів із папілярним раком (ПР) ЩЗ ефективним є застосування радіоїодотерапії (РЙТ). Це можливо завдяки унікальній здатності клітин фолікулярного тиреоїдного епітелію до захоплення та накопичення радіоїоду (РЙ), який знищує клітини ПРЩЗ та його метастазів. Наразі для РЙТ хворих на рак ЩЗ розроблено стандартні протоколи та практичні настанови. Серед них найбільший інтерес становлять рекомендації

АТА (Американської тиреоїдної асоціації). Загальні схеми стратегії лікування в усіх рекомендаціях загалом є аналогічними, а відмінності стосуються головним чином можливості застосування індивідуального підходу [5, 6].

РЙТ поділяють на абляційну, діагностичну та лікувальну. Поопераційна тиреоїдна абляція — процедура руйнування залишків тиреоїдної тканини за допомогою РЙ [7]. Обов'язковою умовою успішної абляції є підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) до ≥ 30 мОд/л, необхідне для активації процесу захоплення РЙ тиреоцитами (Тц) [8]. Цього досягають стимуляцією ендogenous ТТГ або введенням екзогенного рекомбінантного гормону (рТТГ) — препарату тироген [9, 10]. Оптимальний період між операцією та першим введенням радіоїзотопу становить 1–1,5 міс.

У США використовують попередньо діагностичний тест, а потім визначають індивідуальну дозу РЙ, а в Європі (зокрема в Україні) призначають лікувальну дозу РЙ без попередньої діагностики. Сцинтигра-

фію всього тіла проводять на 4–6-ту доби (або раніше за умови використання рТТГ) після введення РЙ. Чим вищою є активність ^{131}I , то більшою — чутливістю методу. Якщо залишкової тканини залози забагато, накопичення в ній ізотопу домінує та ускладнює візуалізацію метастазів (М) у мозку, середостінні, грудній клітині. В таких випадках діагностичне сканування всього тіла повторюють через 3–6 міс після абляції з метою виявлення патологічних осередків [10, 11]. Якщо під час сканування накопичення ^{131}I візуалізується в ложі ЩЗ, проєкції шиї, середостіння, легень, кісток, то проводять терапію ^{131}I через 3–6 міс. За умови накопичення РЙ лише у проєкції ложа ЩЗ, пацієнту призначають контрольну діагностичну сцинтиграфію через 6 міс. Якщо на наступній плановій процедурі реєструють лише фізіологічний розподіл ізотопу, а рівень ТТГ у крові < 2 мкг/мл, пацієнт переходить на режим диспансерного спостереження: протягом перших 5 років контрольні обстеження проводять через кожні 6 міс, після цього терміну — щорічно.

Найбільш інформативним тестом діагностики рецидивів і М у хворих, яким було виконано тотальну тиреоїдектомію, є рівень тиреоглобуліну (Тг) у сироватці крові (СК). Нормальним вважається відсутність цього протеїну на тлі проведення супресивної терапії. За наявності Тг в СК оцінюють його ТТГ-стимульований показник (відміна тироксину або призначення тирогена). Якщо він ≥ 2 мкг/мл, припускають наявність рецидиву або М. У багатьох клініках визначають не лише рівень Тг, а й титр антитіл до нього, який оцінюють у динаміці [11].

Виділяють ранні та пізні побічні ефекти РЙТ. Ускладнення можуть бути спричинені як безпосереднім впливом РЙ, так і гіпотиреоїдним статусом пацієнта. Ранні побічні ефекти залежать від отриманої активності РЙ та проявляються локальними болювими відчуттями в ділянці шиї, сухістю в роті, гастритом, сіалоаденітом [12–14]. Іноді після РЙТ відзначають ознаки тромбоцитопенії та лейкопенії. У таких випадках проводять постійний моніторинг загального аналізу крові, а інтервали між курсами РЙТ мають бути не меншими ніж 6 міс. До віддалених хронічних ускладнень РЙТ належать порушення кровотворення (аж до лейкемії), легеневі фібрози, ризик розвитку вторинних пухлин. Фібротизація легень має місце в пацієнтів із наявністю дисемінованих легневих метастазів, цим пацієнтам рекомендують 6-місячний інтервал між курсами лікування та призначають глюкокортикоїди [13]. Абсолютними протипоказаннями до проведення РЙТ є вагітність і годування грудьми. У чоловіків вплив РЙ призводить до транзиторного зниження якості сперми, тому рекомендується не планувати зачаття впродовж 4 міс після РЙТ [15].

Успішне застосування РЙТ в лікуванні хворих на рак ЩЗ ускладнюється появою М, клітини яких не мають (або втрачають із часом) здатність до акумуляції РЙ. Такі М (радіоїодрезистентні) можуть виникати навіть на тлі стандартної терапії (тоталь-

ної тиреоїдектомії з подальшою РЙТ та супресивною гормональною терапією). За даними світової літератури, поява радіоїодрезистентних метастазів (РЙРМ) ПРЩЗ спостерігається в 4–25% випадків [16–19]. Радіоїодрезистентність (РЙР) ставить хворих на рак ЩЗ в загальний ряд із пацієнтами зі злоякісними новоутвореннями інших локалізацій, для яких не існує такого специфічного лікування, як РЙТ, а інші методи (хіміо- та променева терапія) — недостатньо ефективні. РЙРМ неможливо виявити за допомогою діагностичного сканування з РЙ. Пацієнти, яких вважають здоровими, можуть мати не виявлені РЙРМ, що розповсюджуються в організмі та навіть стають причиною смерті. Є свідчення, що медіана виживаності у пацієнтів із віддаленими РЙРМ знижується до 2,5–3,5 року [20, 21].

За даними АТА, радіоїодрефрактерна метастатична хвороба (radioactive iodine-refractory metastatic disease) визначається як наявність ділянок ураження, які не поглинають РЙ; наявність ділянок ураження, які поглинають РЙ, але хвороба прогресує протягом року після проведення РЙТ; захворювання прогресує, незважаючи на отриману сумарну дозу РЙ щонайменше 600 мСі [17]. Ефективність РЙТ залежить від радіаційної дози, отриманої пухлинною тканиною, та фізіологічної здатності клітин концентрувати РЙ. Зменшення РЙ-накопичувальної функції пухлини не має бути результатом йодної контамінації або неефективної ТТГ стимуляції.

Мета огляду — аналіз публікацій наукової літератури та власних даних щодо відомих механізмів акумуляції РЙ тиреоїдними клітинами та їх порушень, що лежать в основі розвитку РЙР тиреоїдного раку, клініко-біологічних особливостей РЙРМ, методів відновлення здатності клітин до накопичення РЙ та відомих способів прогнозування РЙР.

Мембранні чинники акумуляції РЙ. Активний транспорт йодиду в ЩЗ є ключовим моментом біосинтезу тиреоїдних гормонів, які відіграють важливу роль у метаболізмі. Першим кроком накопичення неорганічного йоду ЩЗ є його надходження до Тц з плазми крові, де концентрація цього елемента в 30–40 разів нижча [22]. Для здійснення переходу йоду проти градієнта концентрації необхідна участь енергозалежних ферментних мембранних систем. Відомо, що транспорт йодиду до Тц здійснюється завдяки специфічному Na^+ -залежному транспортеру або Na^+/I^- symporter (NIS) глікопротеїну, інтегрованому до базолатеральної мембрани фолікулярних клітин ЩЗ. Подібно до інших транспортерів, NIS-протеїн локалізується принаймні у двох субклітинних компартментах: на плазматичній мембрані та у внутрішньоклітинних везикулах. Ефективність РЙТ частково залежить саме від транслокації білка NIS до клітинної мембрани, оскільки виконувати функцію транспортувальника йоду NIS здатний лише за умови мембранної локалізації. Зі зміною транслокації NIS від мембрани до цитоплазми, відзначають на тлі деяких патологічних станів, він втрачає свою функцію-

нальну активність і не забезпечує процес поглинання йоду Тц з мікроциркуляторного руслу [23–25]. Експресію NIS вважають важливим чинником прогнозу накопичення РЙ та ефективності РЙТ, позитивна імуноцитохімічна реакція виявлення NIS-антигена в первинних тиреоїдних карциномах передбачає здатність до акумуляції ^{131}I та ефективну РЙТ у повторних пухлинних осередках. Водночас у третини пацієнтів тканина метастазів накопичувала РЙ попри відсутність NIS-експресії. Лише для 80,0% пацієнтів із наявністю експресії NIS РЙТ виявилася ефективною [26, 27]. Дані щодо експресії NIS (як мРНК, так і білка) у клітинах злоякісних диференційованих новоутворень ЩЗ мають суперечливий характер — від вираженої його надекспресії до майже цілковитої її відсутності [27–30]. На унікальній здатності NIS до транспортування йодиду ґрунтуються експерименти з перенесення гена NIS у клітини різних типів пухлинних ліній людини з використанням векторів, що може забезпечити підвищення акумуляції РЙ у клітинах у декілька сотень разів. Комбінована терапія, заснована на трансфекції функціонуючого NIS-гена та РЙТ, може бути використана для лікування у разі нетиреоїдних злоякісних новоутворень, зокрема пухлин молочної залози, шийки матки, підшлункової залози, карциноми передміхурової залози, недрібноклітинних карцином легені, карциноми яєчника, гліоми, гепатоми, меланоми, міеломи, а також РЙРМ ЩЗ [31, 32].

Після активного транспортування через базолатеральну мембрану та переміщення в цитоплазмі йодид рухається крізь апікальну мембрану Тц до фолікулярної порожнини за допомогою пендрину, який є транспортером хлориду та йодиду. *Пендрин* — локалізований на апікальній мембрані Тц високо гідрофобний мембранний глікопротеїн. Підвищення експресії NIS і зниження активності пендрину сприяє відновленню чутливості до РЙТ у пацієнтів із РЙРМ тиреоїдних карцином [33].

Цитоплазматичні чинники акумуляції РЙ. Умовами ефективною акумуляції ^{131}I є не лише його захоплення Тц, а й ефективний період напівжиття ізотопу. Цей період залежить від багатьох чинників, але значний вплив на нього справляє процес органіфікації йоду, який каталізується *тиреоїдною пероксидазою* (ТПО) [34–37]. Зниження органіфікації йоду внаслідок зменшення експресії ТПО призводить до його швидкого виведення з клітини та знижує ефективність акумуляції РЙ. Тому посилення лише експресії NIS є недостатнім для адекватного опромінювального ефекту ізотопу ^{131}I навіть на тлі дієти з низьким вмістом йоду. Показано, що ТПО, яка міститься на поверхні мікрроворсинок Тц, відіграє важливу роль в активному зв'язуванні РЙ, оскільки є ключовим ферментом у біосинтезі тиреоїдних гормонів [34]. Йодид потрапляє в фолікулярну порожнину, на апікальній мембрані Тц окиснюється до високоактивного молекулярного йоду за допомогою ферменту ТПО та H_2O_2 , що продукується системою

подвійної оксидази DuOx-2 . Після цього окиснений йод зв'язується з тирозильними залишками Тг, і йодований Тг залишається у вигляді колоїду в фолікулярній порожнині. Цей процес називають органіфікацією йоду. В результаті розщеплення утворюються моно- та дийодтирозин. Крім того, ТПО бере участь у процесі окиснювальної конденсації, необхідної для утворення тиреоїдних гормонів — трийодтироніну та тироксину [35–37]. Нечисленні імуногістохімічні дослідження тканин РЙРМ метастазів демонструють значну редукцію в їх тканині таких маркерів, як Тг, ТПО та її мРНК, пендрину, а також асоціацію експресії ТПО з $\text{BRAF}^{\text{V600E}}$ -мутацією. Результатом є скорочення часу ретенції РЙ у клітині та розвиток РЙРМ [38–40]. Про залежність розвитку РЙР від втрати експресії ТПО свідчать експерименти з трансфекції гена цього ферменту в клітини пухлинних ліній, для яких він не є характерним, внаслідок чого ці клітини стають здатними до накопичення РЙ. Експерименти демонструють, що результатом комбінованої трансфекції генів NIS і ТПО у клітинну лінію недрібноклітинного раку легень є збільшення акумуляції РЙ та його внутрішньоклітинного утримання, зменшення ефлюксу завдяки опосередкованій ТПО органіфікації йоду в пухлинних клітинах та посилення їх апоптозу порівняно з результатами трансфекції лише гена NIS [41].

Субстратом для зв'язування активного йоду та утворення тиреоїдних гормонів слугує *Тг*. Після того, як йод потрапляє в клітину фолікулярного епітелію, він вступає в реакції органіфікації (включаючи окиснення, що каталізується ТПО) та включається в залишки тирозину у складі молекули Тг. Тиреоїдні гормони трийодтиронін і тироксин синтезуються шляхом зв'язування двох залишків йодтирозину та зберігаються в колоїді. Усі ці стадії синтезу стимулюються гіпофізарним гормоном (ТТГ), який взаємодіє зі своїм рецептором на базолатеральній мембрані клітин ЩЗ через шлях цАМФ. Дослідження демонструють, що наявність Тг у клітинах і СК не корелює зі здатністю до накопичення РЙ Тц. Зокрема, виявлено відмінності між експресією Тг в М або рецидивах диференційованого раку ЩЗ і здатністю до накопичення РЙ, а дефекти накопичення РЙ та його зберігання в порожнині фолікулів трапляються частіше, ніж депресія синтезу Тг [42]. Припускають, що за рівнем Тг у сироватці крові неможливо передбачити результати йодосканування, адже він залежить від кількості пухлинних клітин, які синтезують Тг, режиму секреції протеїну та ступеня диференціювання пухлинних клітин [43].

Регулювання акумуляції йоду Тц. Процес акумуляції йоду Тц регулює низка чинників. *ТТГ* є необхідним для підтримки диференціювання та проліферації тиреоїдних фолікулярних клітин, стимулює акумуляцію йоду за допомогою підвищення експресії мРНК NIS, і самого NIS із залученням АМФ (АМФ-шлях). Іншим чинником регуляції йодної акумуляції тиреоїдними клітинами є *йодид*, висока концентрація яко-

го веде до блокування органіфікації йоду. Цей феномен носить назву «ефект Вольф — Чайкофа», стрімке підвищення рівня йодиду тимчасово пригнічує синтез гормонів ЩЗ, і процес йодної органіфікації відновлюється лише зі зниженням концентрації йодиду в СК [44]. Це дозволяє зрозуміти, що для створення сприятливих умов максимального накопичення РЙ та його утримання в пухлинній тканині необхідно дотримуватися низькоїодної дієти (<50 мг йоду на добу) та уникати застосування медичних препаратів, які містять йод. Необхідно мінімізувати ефект нерадіоактивного конкурента йоду, для чого рекомендують за кілька тижнів перед РЙТ виключити всі препарати та харчові добавки, які містять йод, а саме: контрастні речовини, низку офтальмологічних ліків, аміодарон, тіоціанати, які пригнічують акумуляцію йодиду натрію. Крім того, необхідними є дотримання певної дієти та заборона використання продуктів, багатих на йод (морські, молочні, соєві, копчені, в'ялені, солоні продукти), а також шоколаду, яєць, йодованої та морської солі, водоростей та продуктів із них [10, 11]. У разі підозрілого йодного забруднення необхідно вимірювати рівень йоду в сироватці крові та вміст йоду в сечі, а сканування тіла повторювати через 4–6 тиж для уникнення артефактів дослідження. Використання діагностичної активності РЙ (40–200 МБк) безпосередньо перед абляцією (або лікуванням) може спровокувати stunning-ефект — зниження накопичення РЙ, порушення його кінетики під час наступної РЙТ і зниження ефективності останньої. Щоб запобігти розвитку stunning-ефекту, РЙТ потрібно проводити протягом 3 днів після введення діагностичної дози РЙ, або через 1–2 тиж після діагностичної процедури [45].

До чинників, що пригнічують експресію NIS, належать *естрогени, цитокіни, інтерферони, Тг*, а також такі класичні конкурентні інгібітори, як *тіоціанат (SCN⁻)* і *перхлорат (ClO₄⁻)* [46]. Перед лікуванням РЙ не слід використовувати дезінфікуючі та миючі засоби, оскільки багато з них містять перхлорати [63]. Саме тому не рекомендується використовувати для приготування їжі та пиття хлоровану воду. Недотримання цих правил може суттєво або навіть цілком порушити кінетику РЙ та знизити ефективність абляції [6]. Показано, що Тг, акумульований у фолікулярній порожнині, є потенційним супресором мРНК NIS, мРНК Тг, ТПО та рецептора ТГГ (TSHR). Фолікулярний Тг також пригнічує експресію ТПО, NIS і вторинно Тг, шляхом зниження рівня мРНК і протеїну Рах-8. Зворотний зв'язок між концентрацією Тг у фолікулярній порожнині та захопленням йоду клітинами може бути важливим для регуляції тиреоїдної функції на тлі постійного рівня ТГГ і сприяє надходженню йоду до фолікулярної порожнини [47].

Генетичні чинники. Показано, що важливими мутаціями у пацієнтів із ПРЩЗ є соматичні точкові мутації генів *BRAF^{V600E}* (у 60,0%), *RAS* (у 15,0%), а також перебудови генів тирозинкіназ *RET* і *NTRK1* із конститутивною активацією сигнальних шляхів мітоген-

активованої протеїнкінази (МАРК) і фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) [48, 49]. Однією з причин агресивної поведінки деяких форм ПРЩЗ, які характеризуються втратою чутливості до РЙ, вважають генетичні порушення, зокрема мутацію гена *BRAF^{V600E}*. Мутація *BRAF^{V600E}* превалює (78–95%) у рецидивуючих, РЙРМ ПРЩЗ, на відміну від меншої поширеності цієї мутації (45%) у первинних ПРЩЗ [50–53]. Нещодавно продемонстрований кореляційний зв'язок між наявністю мутації *BRAF^{V600E}* та втратою або зменшенням експресії ряду генів, які кодують важливі ланки метаболізму йодиду ЩЗ (включаючи гени NIS, рецептору ТГГ, ТПО, Тг і пендрину та рецепторів гормонів ЩЗ) у клітинах ПРЩЗ. Розроблені та досліджені нові інгібітори МАРК (мітогенактивована протеїнкіназа), які видаються особливо перспективними терапевтичними засобами при лікуванні пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ЩЗ [53].

Фізичні чинники, які впливають на ефективність РЙТ. Успіх лікування РЙ залежить від поглиненої дози ізотопу в пухлинних осередках. Поглинена доза визначається інтенсивністю накопичення РЙ, яка залежить від ефективного періоду напіввиведення йоду, об'єму неопластичної тканини та введеної дози ізотопу. Ефективний період напіввиведення йоду залежить від періоду напіврозпаду елемента та часу його знаходження в тканині, яка його поглинула. Цей період є індивідуальним для різних пацієнтів, навіть в одного хворого може варіюватися серед декількох М і змінюватися з часом. Висловлене припущення, що головною причиною неефективної РЙТ метастатичних осередків є короткий ефективний період напіввиведення РЙ, який за наявності відповіді пухлини на лікування становив 72,7 год, а за її відсутності — 45,8 год [54]. Об'єм неопластичної тканини може мати парадоксальний вплив на ефективність лікування. Зокрема, вважають, що легеневі мікрометастази, діаметром менше ніж 1–2 мм, не піддаються лікуванню за допомогою РЙТ внаслідок того, що максимум енергії γ -випромінювання поглинається за їх межами [55].

Способи відновлення здатності клітин до акумуляції РЙ. Згідно з рекомендаціями АТА 2015 р., основними принципами терапії пацієнтів із РЙРМ тиреоїдних диференційованих карцином є ретельний моніторинг із ТГГ-супресивною терапією, хірургічне видалення М, за можливості — РЙТ або термальна абляція для загрозливих для життя або симптоматичних уражень і таргетна хімотерапія [17]. Відсутність ефективної терапії для радіоїодрефрактерних тиреоїдних пухлин зумовлює необхідність розроблення нових підходів до їх лікування. Доцільним є подальше дослідження інших терапевтичних підходів, таких як спрямована на редиференціацію пухлини терапія, імунотерапія, генна терапія, які можуть поліпшити прогноз для пацієнтів із диференційованими радіоїодрефрактерними тиреоїдними карциномами [56]. Наразі досліджуються ефекти декількох сполук на повторне диференціювання РЙРМ — ретиноїдної кислоти, ін-

гібіторів MEK/ERK, агоністів PPAR γ , інгібіторів гістонацетилази та PI3K/AKT, застосування яких призводило до збільшення акумуляції РЙ завдяки посиленню експресії NIS у РЙРМ [56]. Ретиноїдна кислота індукує повторне диференціювання клітин та експресію генів NIS у клітинах тиреоїдного раку. На тлі лікування ретиноїдною кислотою посилюються акумуляція РЙ та утворення Тг. Результати деяких клінічних випробовувань продемонстрували підвищення акумуляції РЙ у 30,0–50,0% пацієнтів, інші — лише у 6,0–20,0% пацієнтів. Деякі автори не спостерігали клінічного ефекту від терапії радіоїодрезистентних пухлин за допомогою ретиноїдної кислоти [57, 58].

Розробляються нові терапевтичні стратегії на підставі механізмів, за якими *інгібітори гістонової діацетилази* блокують активацію діацетилювання як результат гіперацетилювання гістонів, збільшуючи експресію генів захоплення йоду на епігенетичному рівні. Інгібітори гістонової деацетилази можуть відігравати важливу роль у процесах редиференціювання РЙРМ. Це досить неоднорідний клас речовин, який включає гідроксамінові кислоти (трихостатин А), карбонові кислоти (вальпроєву та масляну), бензаміди (MS-275, N-ацетилдиналін) і грибові метаболіти (депсипептид FR901228, FK228, апіцидин) [20]. Інгібітори гістонової деацетилази індукують редиференціювання клітин завдяки посиленню експресії тиреоїдспецифічних білків (ТПО та NIS) і сприяють редукції проліферації пухлинних клітин та апоптозу [59]. Продемонстровано індукцію NIS із його локалізацією в плазматичній мембрані та збільшення накопичення йоду в клітинах лінії NPA. Водночас відомі дані, що вальпроєва кислота не збільшувала акумуляції РЙ у пацієнтів із радіоїодрезистентними тиреоїдними карциномами [59]. Депсипептид (FK228, або ромідепсин) зв'язується та інгібує гістонову деацетилазу, що призводить до змін в експресії генів та індукції клітинного диференціювання, «арештів» клітинного циклу, а також до ангіогенних ефектів. Показано, що депсипептид у низьких дозах (1–10 мг/мл) індукує захоплення йоду клітинами та його органіфікацію в низькодиференційованих ракових тиреоїдних клітинах. Такі клітини специфічно акумулюють РЙ, як показано в експериментах *in vivo*. Продемонстровано стимуляцію NIS, ТПО, мРНК Тг і збільшення органіфікації, ретенції та акумуляції РЙ в низькодиференційованих раках, які походять із ПРЩЗ. Але депсипептид відновлював здатність до накопичення РЙ лише у 10% радіоїодрезистентних тиреоїдних пухлин [60]. Трихостатин А індукував мРНК NIS і викликав редукцію експресії пендрину в експериментальних дослідженнях *in vitro* на лініях пухлин, які походять із папілярних, фолікулярних і Гюртле-клітинних карцином, а також індукував апоптоз у клітинах ліній анапластичного тиреоїдного раку [61]. Ядерний рецептор-активатор проліферації пероксисом (PPAR γ) регулює транскрипцію генів, які контролюють клітинний цикл та апоптоз, викликає редиференціювання клітин раку

ЩЗ, збільшує експресію NIS та акумуляцію РЙ [61]. Клінічні дослідження демонструють суперечливі результати — від збільшення експресії Тг та накопичення РЙ (у 25,0% пацієнтів) до відсутності клінічного ефекту, що також пояснюють генетичною гетерогенністю популяції досліджених пухлин [62, 63].

Як вищезазначено, в більшості диференційованих карцином ідентифіковано генетичні порушення (точкові мутації в генах *BRAF*^{V600E}, *RAS*, перебудови *RET/PTC*, *TRK*), індукція яких призводить до активації сигнального каскаду мітогенактивованих кіназ [64]. Найбільш перспективними є розроблення, спрямовані на створення препаратів, здатних пригнічувати різні ланки MAPK. Як успішніші інгібітори тирозинкіназ розглядають пазопаніб, ленватаніб та кабозантиніб. При їх використанні більше ніж у 50% випадків вдалося досягти позитивних результатів [11]. Однак практично у всіх пацієнтів виникали побічні реакції.

Системи прогнозування поведінки папілярних карцином та їх РЙР. Існують різні системи стадіювання ПРЩЗ, на підставі яких здійснюють їх прогноз. За системою AMES (age, metastases, extension, size) основними прогностичними чинниками є вік пацієнта, наявність віддалених М на момент спостереження, екстратиреоїдного розповсюдження та розмір пухлини. Відповідно до цієї системи пацієнтів віком до 40 (чоловіки) або 50 (жінки) років із відсутністю віддалених М і пацієнтів будь-якого віку з карциномою <5 см без екстратиреоїдного розповсюдження та мікроінвазійної фолікулярної гістології відносять до групи низького ризику, інших — до групи високого ризику. Безрецидивна виживаність пацієнтів групи низького ризику — 98,2%, частота рецидивування — 5,0%; для груп високого ризику ці показники — 54,0 і 55,0% відповідно [65].

Інша система стадіювання — AGES (age, grade, extension, size) ґрунтується на таких параметрах, як вік, розповсюдження пухлини, її розмір і гістологічний клас. Для групи низького ризику 25-річна виживаність становить 87%, високого — 35%. Система MACIS (metastases, age, completeness of resection, invasion, size) враховує наявність віддалених метастазів, вік пацієнта, розмір пухлини, екстратиреоїдне розповсюдження [66, 67].

ATA (2009) запропоновано систему прогнозування TNM (tumor, node, metastases), яка класифікує пацієнтів на групи дуже низького (уніфокальна, інтратиреоїдна T_{1a}N₀M₀), середнього (T_{1b}N₀M₀, T₂N₀M₀, або мультифокальні T₁N₀M₀) і високого ризику (T₃ або T₄N₁, або M₁). Групу високого ризику за ознакою екстратиреоїдного розповсюдження пухлини розділяють на підгрупи проміжного ризику (мінімальне екстратиреоїдне розповсюдження, N₁) і високого ризику (масивне екстратиреоїдне розповсюдження, M₁, неповна пухлинна резекція).

Ідентифікація прогностичних чинників і формування груп ризику пацієнтів із диференційованим раком ЩЗ допомагає сформулювати індивідуальні раціо-

нальні терапевтичні підходи, які дозволяють уникнути вартісного непотрібного лікування, але додати дійсно необхідні етапи. Крім того, для передопераційного прогнозування поведінки диференційованого раку ЩЗ використовують молекулярні маркери, на підставі чого формують групи ризику та використовують більш або менш агресивну хірургічну тактику. Найвагомішими для поведінки пухлин є такі гістологічні чинники, як екстратиреоїдне розповсюдження, судинна інвазія, розмір пухлини та мультицентричний її ріст.

Для покращення результатів терапії у разі метастазів важливе розуміння механізмів, відповідальних за вихід пухлинних клітин зі стану спокою і перехід до активної колонізації вторинних сайтів [49, 51, 68, 69]. Із дедиференціюванням, прогресією та метастазуванням карцином ЩЗ може бути пов'язаний рівень експресії E-кадгерину. Експресія E-кадгерину є значно нижчою у ПРЩЗ із М в лімфатичних вузлах, ніж без таких. У метастатичних ПРЩЗ часто надекспресовано віментин-мезенхімальний клітинний маркер [70]. Агресивність і прогресування карцином ЩЗ корелює з посиленням ангиогенезом, надекспресією та експресією низки факторів проліферації та їх рецепторів: васкулярний ендотеліальний чинник росту (VEGF/VEGFR-2), чинники росту тромбоцитів, фібробластів, гепатоцитів (що стимулює або інгібує ангиогенез). Експресія таких біомаркерів, як HBME-1, СК19, галектину-3 передбачає агресивність карциноми ЩЗ та утворення М. Регулятори клітинного циклу, які епігенетично модифікуються в пухлинах ЩЗ, також мають прогностичну цінність. У ПРЩЗ із М в лімфатичних вузлах експресія p27 знижується, цикліну D1 — підвищується [68–71].

Фібронектин — ще один біомаркер, ідентифікований у ранніх дослідженнях профілів експресії генів у пухлинах ЩЗ, він може свідчити про можливість локальних інвазій. Одинадцять мікроРНК ідентифіковано як маркери інвазійності та метастазування. МікроРНК-146b суттєво надекспресовано в ПРЩЗ з екстратиреоїдними інвазіями та пов'язано з пухлинами високого ризику з мутацією *BRAF* [51].

Проведено масштабні дослідження різних аспектів розвитку РЙРМ у пацієнтів із ПРЩЗ (за період 1990–2011 рр.) та проаналізовано різні прогностичні чинники РЙР [72]. Якщо в ранніх епідеміологічних дослідженнях стадію TNM вважали важливим чинником для ідентифікації груп пацієнтів із несприятливим прогнозом, то зазначені дослідження продемонстрували відсутність кореляції показників виживаності хворих із цими початковими характеристиками пухлин. Показано, що пухлини з мутацією *BRAF*^{V600E} характеризуються більшою редукцією мРНК NIS порівняно з пухлинами, які мають інші генетичні мутації. Ретроспективні молекулярні дослідження демонструють зв'язок мутації *BRAF*^{V600E} у ПРЩЗ зі зниженням активності генів, пов'язаних із метаболізмом йоду, та погіршенням орієнтації NIS на клітинній мембрані. Ця мутація асоційована з ви-

сокою частотою рецидивування ПРЩЗ навіть у групі низького ризику. Радіоодрезистентні рецидиви ПРЩЗ асоційовано як із мутацією *BRAF*^{V600E}, так і з високою експресією гена транспортера глюкози. Деякі мультिवаріантні аналізи не підтвердили прогностичної цінності статусу *BRAF*^{V600E} і *RAS* [68–71].

Прогностичним чинником появи РЙРМ тиреоїдного раку вважається NIS-протеїн. За імунохімічним визначенням NIS у первинних тиреоїдних карциномах прогнозують здатність до накопичення РЙ та ефективність РЙТ метастазів. Водночас 33,0% пацієнтів без експресії NIS мали М, які відповідали на РЙТ; РЙТ була ефективною лише для 80,0% пацієнтів з експресією NIS у тканині первинної карциноми [27, 28].

Можливості цитологічної діагностики в передопераційному прогнозуванні поведінки пухлин. Метод цитологічної діагностики пухлин не вичерпується диференційною діагностикою між злоякісним і доброякісним характером новоутворень. Нині існують набагато сучасніші можливості, зокрема передопераційне прогнозування поведінки пухлин, на підставі якого розробляється адекватна для кожної конкретної пухлини терапія. Можливості цитологічного методу значно збільшуються завдяки використанню імуноцитохімічного дослідження. Зокрема, цей метод широко й успішно використовують для прогнозування перебігу раку молочної залози [76–80] і лімфом [80]. Зіставлення результатів експресії різних маркерів, виявлених за допомогою методів імуногістохімії та імуноцитохімії, за даними різних авторів демонструють співпадіння результатів від 81,0 до 93,0%. Тому малотравматичний, інформативний, швидкий цитологічний метод дослідження не лише дозволяє встановити злоякісний характер пухлини, а й разом з імуноцитохімічним методом досить точно передбачає поведінку пухлини, ступінь її агресії та допомагає визначити адекватну терапію.

Власні розроблення у прогнозуванні РЙР ПРЩЗ. У результаті проведених нами комплексних порівняльних досліджень пунктів первинного ПРЩЗ та його поопераційних РЙРМ і РЙЧМ вперше отримано нові дані про цитологічні, цитохімічні та імуноцитохімічні зміни, що відбуваються у процесі розвитку первинної та вторинної РЙР та багаторазового метастазування ПРЩЗ. На підставі цих даних розроблено методи ефективного передопераційного прогнозування РЙР та результативності РЙТ ПРЩЗ. Вперше отримано доказові дані щодо можливості використання імуноцитохімічного визначення експресії ТПО, Тг, цитологічних ознак кістозної дегенерації та фенотипової гетерогенності популяції Тг як цитологічних маркерів прогнозування РЙР, запропоновано новий алгоритм передопераційного прогнозування РЙР ПРЩЗ. Таблиця демонструє запропоновані нами цитологічні та імуноцитохімічні маркери прогнозування РЙР ПРЩЗ на матеріалі пункційних біопсій первинних ПРЩЗ та їх М, які виникли в поопераційний період [81, 82].

Таблиця

Поширеність цитологічних та імуноцитохімічних ознак у пунктатах первинного папілярного раку та його метастазів

Показник	Первинний ПРЩЗ	Радіоїод-чутливі метастази	РЙРМ
ТПО, % імунопозитивних клітин	0–25 Прогноз поопераційного метастазування та появи РЙРМ	>53,5	0–15
Тг, % імунопозитивних клітин	–	>85	<85
Цитокератин-17, % імунопозитивних клітин	>10 Прогноз появи РЙРМ	–	–
Наявність особливих клітинних фенотипів, % випадків	Прогноз поопераційного метастазування та появи РЙРМ	0	30
Кістозна дегенерація, % випадків	–	3,3	80

ВИСНОВКИ

Наявна наукова література свідчить, що РЙРМ є актуальною проблемою в діагностиці та лікуванні ПРЩЗ. Підгрунтя розвитку процесу РЙР ПРЩЗ становлять порушення молекулярно-біологічних, фізичних і генетичних механізмів акумуляції РЙ тиреоїдними клітинами. Крім фізіологічних причин втрати Тг здатності до накопичення РЙ, розвиток РЙР може бути викликаний штучно, за рахунок розвитку станінг-ефекту, може бути результатом йодної контамінації або неефективної ТТГ стимуляції. Дотримання прийнятих протоколів лікування РЙ максимально виключає штучні причини розвитку РЙРМ ПРЩЗ.

На сьогодні проведено нечисленні дослідження щодо вивчення молекулярних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик РЙРМ. Водночас у науковій літературі не знайдено даних щодо дослідження матеріалу тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій та цитологічних характеристик, які можуть корелювати з йоднакопичувальною здатністю ПРЩЗ.

Існують різні системи прогнозування агресії та РЙР ПРЩЗ на підставі виявлення гістологічних чинників та оцінки загальних клінічних характеристик пацієнтів. І хоча відомі численні приклади передопераційного прогнозування поведінки пухлин інших локалізацій і рекомендоване визначення на цій підставі адекватної тактики лікування, в Україні та інших країнах досі не проведено дослідження можливості цитологічного передопераційного прогнозування РЙР ПРЩЗ. Здійснений аналіз наукової літератури щодо цього питання спонукав до проведення пілотного комплексного цитологічного, цитохімічного та імуноцитохімічного дослідження матеріалу пунктів РЙРМ (порівняно з відповідними групами папілярних карцином та їх М) та виявив характерні особливості резистентних до РЙ клітин (низький вміст ТПО та Тг, наявність фенотипової гетерогенності епітелію), що дозволило створити на їх підставі методи передопераційного прогнозування РЙР тиреоїдних карцином.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Darre T, Kratcha TM, Bagny A, *et al.* Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Togo from 2009 to 2016. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; **18** (12): 3407–11.
2. Mehra S, Tuttle RM, Milas M, *et al.* Database and registry research in thyroid cancer: striving for a new and improved national thyroid cancer database. *Thyroid* 2015; **25** (2): 157–68.
3. Lei S, Ding Z, Ge J, Zhao D. Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year follow-up study. *Oncol Lett* 2015; **10** (3): 1749–54.
4. Markovina S, Grigsby PW, Schwarz JK, *et al.* Treatment approach, surveillance, and outcome of well-differentiated thyroid cancer in childhood and adolescence. *Thyroid* 2014; **24** (7): 1121–6.
5. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, *et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; **154** (6): 787–803.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, *et al.* AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. executive summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010; **33** (5): 51–6.
7. Bałdys-Waligórska A, Gołkowski F, Krzentowska-Korek A, Hubalewska-Dydejczyk A. Radioiodine ablation of thyroid remnants in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) following administration of hTSH — a comparison with L-thyroxine withdrawal. *Endokrynol Pol* 2010; **61** (5): 474–79.
8. Barbaro D, Boni G, Meucci G. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006; **27** (8): 627–32.
9. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, *et al.* Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97** (7): 2380–87.
10. Reiners C. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res* 2008; **22** (6): 989–1007.
11. Gulevaty SV, Voskoboinik LG, Tronko ND. The use of radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: international standards and controversial issues. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine* 2013; **19** (3): 339–54 (in Russian).
12. Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head Neck* 2014; **33** (5): 686–90.
13. Ronga G, Filesi M, Montesano T, *et al.* Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Quart J Nucl Med Mol Imag* 2004; **48** (1): 12–9.
14. Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, *et al.* Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World J Nucl Med* 2016; **15** (3): 173–8.
15. Krassas GE, Pontikides N. Gonadal effect of radiation from 131I in male patients with thyroid carcinoma. *Arch Andrology* 2005; **51**: 171–5.
16. Busaidy NI, Cabanillas ME. Differentiated Thyroid Cancer: Management of Patients with Radioiodine Nonresponsive Disease. *J Thyroid Res* 2012; **201**: 12.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, *et al.* American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; **26** (1): 1–133.
18. Pacini F, Ito Y, Markus, Luster M, *et al.* Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012; **7** (5): 541–44.
19. Pfister DG, Fagin JA. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol* 2008; **26** (29): 4701–04.

20. **Chae Moon Hong, Byeong-Cheol Ahn.** Front Endocrinol (Lausanne). redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer for reapplication of I-131. *Ther Endocrinol* 2017; **12** (8): 260.
21. **Vaisman F, Carvalho D, Vaisman M.** A new appraisal of iodine refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; **22** (6): 301–10.
22. **Bizhanova A, Kopp P.** Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology* 2009; **150** (3): 1084–90.
23. **Dayem M, Basquin C, Navarro V, et al.** Comparison of expressed human and mouse sodium/iodide symporters reveals differences in transport properties and subcellular localization. *J Endocrinol* 2008; **197**: 95–109.
24. **Sodré AK, Rubio GS, Galvão ALR, et al.** Association of low sodium-iodide symporter messenger ribonucleic acid expression in malignant thyroid nodules with increased intracellular protein staining. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93** (10): 4141–5.
25. **Voskoboynik L.** Sodium/iodine symporter (NIS): structure, function, regulation mechanisms, role in the pathogenesis of thyroid pathology (review of literature and power). *Endocrinol* 2008; **13** (2): 262–79 (in Ukrainian).
26. **Min JJ, Chung JK, Lee YJ, et al.** Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and (131) I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001; **28** (5): 639–45.
27. **Park HY, Kim JY, Park KY, et al.** Expressions of Human Sodium Iodide Symporter mRNA in Primary and Metastatic Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid* 2009; **10** (3): 211–17.
28. **Lee SJ, Choi KC, Han JP, Park YE.** Relationship of sodium/iodide symporter expression with I-131 whole body scan uptake between primary and metastatic lymph node papillary thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 2007; **30** (1): 28–34.
29. **Faggiano A, Caillou B, Lacroix L, et al.** Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry. *Thyroid* 2007; **17** (3): 203–11.
30. **Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, et al.** Immunanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. *Eur J Endocrinol* 2009; **160** (2): 215–25.
31. **Liu Ying, Stokkel M, Pereira AM, et al.** Bexarotene increases uptake of radioiodide in metastases of differentiated thyroid carcinoma. *European J Endocrinol* 2006; **154**: 525–31.
32. **Cho JY, King S, Liu X, et al.** Expression and activity of human Na⁺/I⁻ symporter in human glioma cells by adenovirus-mediated gene delivery. *Gene Ther* 2000; **7** (9): 740–9.
33. **Taylor JP, Metcalfe RA, Watson PF, et al.** Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87** (4): 1778–84.
34. **Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al.** Ultrastructural localization of endogenous peroxidase activity in benign thyroid diseases. *Acta Pathol Jpn* 1987; **37** (5): 755–62.
35. **Furuya F, Shimura H, Hideyo S, 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. *Endocrinol* 2004; **145** (6): 2865–75.
36. **Dunn JT, Dunn AD.** Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid* 2001; **11** (5): 407–17.
37. **De la Vieja A, Pilar S.** Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr-Relat Cancer* 2018; **25** (4): 225–45.
38. **Godlewska M, Arczewska KD, Rudzińska M, et al.** Thyroid peroxidase (TPO) expressed in thyroid and breast tissues shows similar antigenic properties. *PLoS One* 2017; **12** (6): e0179066.
39. **Faggiano A, Caillou B, Lacroix L.** Functional Characterization of Human Thyroid Tissue with Immunohistochemistry. *Thyroid* 2007; **17** (3): 203–11.
40. **Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al.** Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131 I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; **68** (1): 108–16.
41. **Huang M, Batra RK, Kogai T, 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): 612–18.
42. **Bätge B, Dralle H, Padberg B, et al.** Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Virch Arch* 1992; **421** (6): 521–6.
43. **Chen Wang, Xin Zhang, Hui Li, et al.** Quantitative thyroglobulin response to radioactive iodine treatment in predicting radioactive iodine-refractory thyroid cancer with pulmonary metastasis. *PLoS One* 2017; **12** (7): e0179664.
44. **Peter C, Clemens, Stefan R, Neumann J.** The Wolff-Chaikoff effect: hypothyroidism due to iodine application. *Arch Dermatol* 1989; **125** (5): 705.
45. **Yafu Yin, Qiufen Mao, Song Chen, et al.** A Clinical trial of optimal time interval between ablation and diagnostic activity when a pretherapy rai scanning is performed on patients with differentiated thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94** (31): e1308.
46. **Groef B, Decallonne BR, Geyten S, et al.** Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects. *Eur J Endocrinol* 2006; **155** (1): 17–25.
47. **Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, et al.** Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88** (10): 4977–83.
48. **Durante C, Tallini G, Puxeddu E, et al.** BRAF(V600E) mutation and expression of proangiogenic molecular markers in papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2011; **165** (3): 455–63.
49. **Huda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, et al.** Molecular genetic mechanisms of pathogenesis of malignant tumors of the thyroid gland (literature review and own data, part 1). *Endocrinol* 2019; **24** (1): 53–65 (in Ukrainian).
50. **Barollo S, Pennelli G, Vianello F, et al.** BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with (131)I and 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol* 2010; **163** (4): 659–63.
51. **Huda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, et al.** Molecular genetic mechanisms of pathogenesis of malignant tumors of the thyroid gland (literature review and own data, part 2). *Endocrinol* 2019; **24** (2): 159–170 (in Ukrainian).
52. **Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Barczyński M.** BRAF V600E mutation in prognostication of papillary thyroid cancer (PTC) recurrence. *Gland Surg* 2016; **5** (5): 495–505.
53. **Changjiao Yan, Meiling Huang, Xin Li, et al.** Relationship between BRAF V600E and clinical features in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2019; **8** (7): 988–96.
54. **Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al.** Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983; **309** (16): 937–41.
55. **Rodichev AA.** The use of radioactive iodine in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Tyronet* 2003; 4 (http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-03-3.html) (in Russian).
56. **Paeng JC, Kang KW, Park DJ, et al.** Alternative medical treatment for radioiodine-refractory thyroid cancers. *Nucl Med Mol Imaging* 2011; **45** (4): 241–7.
57. **Fernandez CA, Puig-Domingo M, Lomena F, et al.** Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *J Endocrinol Invest* 2009; **32** (3): 228–33.
58. **Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, et al.** Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer — does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003; **148** (4): 395–402.
59. **Nilubol N, Merkel R, Yang L, et al.** A phase II trial of valproic acid in patients with advanced, radioiodine-resistant thyroid cancers of follicular cell origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; **86** (1): 128–33.
60. **Frohlich E, Machicao F, Wahl R.** Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer* 2005; **12** (2): 291–303.

61. Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, *et al.* Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; **19** (9): 953–6.

62. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid* 2008; **18** (7): 697–704.

63. Kebebew E, Peng M, Reiff E, *et al.* A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2006; **140** (6): 960.

64. Leeman-Neill RJ, Brenner AV, Little MP, *et al.* RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer* 2013; **119** (10): 1792–99.

65. Shah JP. Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Histology, and Diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015; **25** (4): 3–6.

66. Kuriakose MA, Wesley L Hicks Jr, *et al.* Risk group-based management of differentiated thyroid carcinoma. *Surg Edinb* 2001; (46): 216–23.

67. Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, *et al.* Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; **124** (3): 261–5.

68. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res* 2019; **79** (12): 3011–27.

69. Xie J, Fan Y, Zhang X. Molecular mechanisms in differentiated thyroid cancer. *Front Biosci Landmark* 2016; **21**: 119–29.

70. Asa SL, Ezzat S. The epigenetic landscape of differentiated thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2018; **469**: 3–10.

71. Cheng S, Liu W, Mercado M, *et al.* Expression of the melanoma-associated antigen is associated with progression of human thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16** (2): 455–66.

72. Wassermann J, Bernier M, Spano J, *et al.* Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist* 2016; **21** (1): 50–58.

73. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, *et al.* BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92** (7): 2840–3.

74. Bastos AU, Oler G, Nozima BH, *et al.* BRAF V600E and decreased NIS and TPO expression are associated with aggressiveness of a subgroup of papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2015; **173** (4): 525–40.

75. Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS). *Thyroid Res* 2018; **11**: 13.

76. Jayaram G, Elsayed EM. Cytologic evaluation of prognostic markers in breast carcinoma. *Acta Cytol* 2005; **49** (6): 605–10.

77. Recondo GJ, Canton ED, Máximo de la Vega, *et al.* Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. *World J Clin Oncol* 2014; **5** (3): 440–54.

78. Ács B, Zámbo V, Vízkeleti L, *et al.* Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol* 2017; **12**: 20.

79. Schepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, *et al.* Breast tumors. Clinical significance of p53 mutations in breast cancer (literature review). *Clin oncol* 2012; **8** (4): 58–62 (in Russian).

80. CD Markers and Lymphoma By Sue Herms. A short list of CD markers General pathology. *Hematology* 2013 (<https://www.iwfm.com/sites/default/files/docs/publications/Herms2.pdf>).

81. Zelinskaya A. Immunocytochemical characteristics of thyrocytes in radioiodine refractory metastases of papillary thyroid cancer. *Exp Oncol* 2019; **41** (4): 1–4.

82. Tronko MD, Zelinska GV, Kvachenyuk AM, *et al.* Algorithm for preoperative prediction of radioiodine distance of papillary thyroid cancer using the material of fine-needle aspiration puncture biopsies. *Problems endocrine pathol* 2019; **4** (70): 96–103 (in Ukrainian).

CURRENT IDEAS ABOUT THE CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF RADIOIODINE-REFRACTORY METASTASES OF PAPILLARY THYROID CANCER, THE MECHANISMS DRIVING THEIR DEVELOPMENT, AND PREDICTION METHODS

G.V. Zelinska

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

Summary. *The current problem in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer is radioiodine-refractory metastases, which occur in 4–20% of cases, the cells of which are unable to accumulate radioiodine, and radioiodine therapy for which becomes ineffective. The loss of the ability to accumulate radioiodine inversely correlates with the survival in thyroid cancer patients; the average median survival is reduced to 2.5–3.5 years in patients with distant radioiodine-refractory metastases. The purpose of this review (supplemented with our own data) was to analyze the literature on the known mechanisms of radioiodine accumulation by thyroid cells and their alterations underlying the development of radioiodine resistance of thyroid cancer, the clinical and biological features of radioiodine-refractory metastases, the methods of cells' radioiodine concentrating ability restoration and the known ways of radioiodine resistance prognosis. The analysis of scientific literature prompted a pilot comprehensive cytological, cytochemical and immunocytochemical study of fine-needle aspiration smears of radioiodine-refractory metastases (compared with the corresponding groups of papillary carcinomas and their metastases) and revealed the characteristic cytological features of radioiodine-refractory cells (the low content of thyroid peroxidase and thyroglobulin, phenotypic heterogeneity of the epithelium), which allowed to create on their basis methods of preoperative prognosis of radioiodine resistance of thyroid carcinoma.*

Key Words: thyroid gland, papillary cancer, metastases, radioiodine resistance, radioiodine, cytological examination, preoperative prognosis, fine-needle puncture aspiration biopsy.

Адреса для листування:

Зелінська Г.В.

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

НАМН України

вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114

E-mail: Ann.zelinskaya@ukr.net

Одержано: 26.09.2020