

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

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія, радіоїодорезистентні метастази, екстратиреоїдне поширення, регіонарні метастази, тиреоїдит, особливі клітинні субпопуляції.

КОРЕЛЯЦІЯ РАДІОІОДОРЕЗИСТЕНТНОСТІ З АГРЕСИВНІСТЮ ПАПІЛЯРНИХ ТИРЕОЇДНИХ КАРЦИНОМ

Мета: дослідження взаємозв'язку між розвитком радіоїодорезистентності та наявністю ознак агресивного перебігу первинних папілярних карцином (ПК) (інвазія в капсулу та судини, інтратиреоїдне та екстратиреоїдне поширення, наявність метастазів та тиреоїдиту), а також присутністю в пунктатах ПК певних субпопуляцій тиреоцитів. **Об'єкт і методи:** для аналізу характеристик агресивності тиреоїдних ПК використовували гістологічні висновки 109 пацієнтів із гістологічним діагнозом «папілярна карцинома». З них 67 пацієнтів без ознак рецидивування та метастазування на тлі проведеної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії протягом 5 років спостереження; 42 пацієнти з розвитком радіоїодорезистентних метастазів (РЙРМ) у післяопераційний період. Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій, отриманих зі 42 РЙРМ та 44 тиреоїдних ПК. Статистичний аналіз проводили за непараметричним критерієм χ^2 . **Результати:** не виявлено статистично вірогідної різниці між групами пацієнтів із РЙРМ та без ознак метастазування в післяопераційний період за наявністю інвазійного росту ПК в капсулу пухлини, в капсулу залози та в судини, а також за ознакою інтратиреоїдного поширення карциноми. На момент проведення гістологічного діагностування ПК у групі пацієнтів із РЙРМ частіше виявляли екстратиреоїдне поширення пухлини і регіонарні метастази; рідше спостерігали ознаки тиреоїдиту порівняно із групою пацієнтів без ознак метастазування. У пунктатах РЙРМ та ПК виявлена особлива субпопуляція клітин із порушенням експресії молекул адгезії епітеліальних клітин та відсутністю експресії тиреоглобуліну. Показана кореляція між наявністю цих клітин у первинних ПК та частотою виникнення метастазів у післяопераційний період. **Висновки:** наявність екстратиреоїдної інвазії, регіонарних метастазів та відсутність ознак тиреоїдиту в матеріалі первинної ПК щитоподібної залози (ЩЗ) можна розглядати як несприятливі гістологічні фактори, асоційовані з розвитком радіоїодорезистентності. Первинні ПК, які є джерелом РЙРМ, мають більш агресивний потенціал порівняно з неметастазуючими пухлинами. Наявність у пунктатах первинних ПК ЩЗ клітин особливої субпопуляції тиреоцитів демонструє їх участь у процесах метастазування та потребує подальших досліджень.

На сьогодні продемонстровано зростання захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) серед осіб віком до 18 років на момент Чорнобильської катастрофи, що спостерігається в Україні дотепер та може бути одним із важливих наслідків цієї аварії [1, 2]. Незважаючи на сприятливий перебіг більшості папілярних карцином (ПК) ЩЗ, існують варіанти з агресивним клінічним перебігом, проявом чого є інвазійний ріст, екстратиреоїдне поширення, мультифокальність пухлини, підвищена частота метастазування в шийні та віддалені лімфовузли та розвиток нечутливості до радіоїоду [3, 4]. Найбільш агресивними типами тиреоїдних ПК вважають висококлітинний, стовпчастоклітинний, дифузносклерозуючий, солідний, Hobnail та широкоінвазив-

ний фолікулярний варіанти. Вони характеризуються зниженням виживаності хворих, що вважають проявом генетичного профілю карцином (наявність BRAF та TERT мутації), який спричиняє агресивний клінічний перебіг та відсутність відповіді на радіоїодотерапію [5–8]. Масштабні дослідження показали, що зі збільшенням часу після аварії на Чорнобильській АЕС та віку пацієнтів на момент операції змінювалося співвідношення гістологічних підтипів ПК. Частіше реєстрували такі рідкісні агресивні підтипи, як Warthin-клітинні та висококлітинні [9–11]. В останні роки, на відміну від попередніх, більш виражені інвазивні властивості папілярного раку пов'язані з домінантним папілярним структурним компонентом. Такі пухлини частіше характери-

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

зувалися відсутністю пухлинної капсули та наявністю регіонарних метастазів [9, 11].

Радіоїодорезистентні метастази (РЙРМ) (клітини яких не здатні до накопичення радіоїоду) залишаються важливою проблемою в діагностиці та лікуванні папілярного тиреоїдного раку. Втрату чутливості пухлин до радіоїоду вважають наслідком зниження ступеня диференціювання їх клітин. Корелюють із радіоїодорезистентністю карцином ЩЗ такі патоморфологічні характеристики, як солідна структура пухлин, оксифілія клітин пухлини, некротичні зміни, висока кількість мітозів [12]. За даними літератури найбільш вагомий внесок у перебіг пухлинного процесу роблять такі гістологічні фактори, як екстратиреоїдне поширення, васкулярна інвазія пухлин, пухлинний розмір та мультицентричний характер росту тиреоїдної карциноми. Отримані суперечливі дані щодо кореляції між гістологічним типом тиреоїдної карциноми та її здатністю до накопичення радіоїоду [13]. Як незалежні фактори несприятливого прогнозу тиреоїдних карцином розглядають ознаки пухлинного некрозу та наявність вираженого екстратиреоїдного поширення в первинній пухлині [14]. Екстратиреоїдне поширення (визначене як поширення пухлини за межі тиреоїдної капсули в сусідні тканини) більшість дослідників вважають несприятливим прогностичним фактором, асоційованим із підвищеним ризиком рецидивів та смертності пацієнтів [15, 16]. Екстратиреоїдне поширення в первинній карциномі не вважають прогностичним чинником появи РЙРМ у пацієнтів віком молодших за 45 років [15]. Показано, що при асоційованому з радіоїодорезистентністю більш агресивному висококлітинному варіанті папілярного раку частіше розвиваються рецидиви, ніж при класичному варіанті ПК, незалежно від наявності екстратиреоїдного поширення [15].

Системи прогнозування ризику смертності пацієнтів із диференційованим тиреоїдним раком базуються не тільки на загальноклінічних, але й на гістологічних характеристиках, таких як розмір первинної пухлини; специфіка пухлинної гістології; наявність екстратиреоїдного поширення пухлини, регіонарних та віддалених метастазів. При цьому, пацієнти групи високого ризику мають значне екстратиреоїдне поширення та віддалені метастази, на відміну від пацієнтів групи низького ризику [17, 18]. Незважаючи на численні, часом суперечливі дані літератури, не було достатньо висвітлено питання кореляції ознак агресивності ПК ЩЗ з радіоїодорезистентністю. Тому метою виконаної роботи було дослідження взаємозв'язку між розвитком радіоїодорезистентності та наявністю ознак агресивного перебігу первинних ПК (інвазія в капсулу та судини, інтратиреоїдне та екстратиреоїдне поширення, наявність метастазів і тиреоїдиту), а також присутністю в пунктатах ПК певних субпопуляцій тиреоцитів.

Для проведення досліджень використовували гістологічні висновки та матеріал тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 16 до 50 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію у клініці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Усі пацієнти були проінформовані та дали згоду на використання їх біологічних матеріалів у дослідних цілях.

Протокол, який застосовували для лікування пацієнтів, включав радикальну тиреоїдектомію і лімфаденотомію, післяопераційну радіоїодотерапію через 4–6 тиж та призначення супресивної гормонотерапії — левотироксин натрію (2,5 мкг/кг маси тіла). До лікування радіоїодом проводили ультразвукове дослідження, визначення тиреотропного гормону, кальцію, гемограму, рентгенографію та комп'ютерну томографію (за наявності метастазів) легень. Терапевтична доза радіоактивного йоду була розрахована на підставі 24-годинного тесту накопичення радіоїоду залишковою тканиною і становила для дорослих 2,6–4 ГБк/кг, для дітей — 25–50 МБк/кг (за наявності метастазів — 100 МБк/кг). Якщо показник тесту становив > 20% накопичення, розглядали необхідність реоперації. На 2–3-й день після прийому радіоактивного йоду призначали гормони ЩЗ; на 5–7-й день після прийому радіоактивного йоду проводили сцинтиграфію всього тіла на залишкових активностях.

Для аналізу характеристик агресивності ПК ЩЗ використовували гістологічні висновки 109 пацієнтів (67 — без ознак рецидивування та метастазування протягом 5 років після проведеної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії; 42 — з розвитком РЙРМ після проведення тиреоїдектомії та радіоїодотерапії). Усі пацієнти мали гістологічний діагноз — ПК ЩЗ. Гістологічні дослідження проведені в лабораторії Патоморфології (завідуюча — доктор біологічних наук, професор Т.І. Богданова).

Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на матеріалі ТАПБ первинних ПК ЩЗ (44 зразки) та РЙРМ ПК ЩЗ (42 зразки). Пунктати були зафіксовані метанолом та забарвлені за Романовським. Імуноцитохімічні дослідження проводили після відновлення активності антигенів [19]. Використовували непрямий імунопероксидазний метод за допомогою МкАт до цитокератинів 7,8 (DakoCytomation, Данія), макрофагальних антигенів CD 68 (DakoCytomation, Данія), епітеліального антигену ЕрСМ (BerEp4) (DakoCytomation, Данія), тиреоглобуліну (DakoCytomation, Данія). Статистичний аналіз проведено з використанням непараметричного критерію χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У роботі проведена оцінка таких характеристик агресивності первинних ПК ЩЗ, як інвазія в кап-

сулу пухлини, в капсулу ЩЗ, в судини (лімфатичні та кровоносні); наявність інтратиреоїдного або екстратиреоїдного поширення пухлинного росту; наявність метастазів; розвиток інтра- та перитуморального тиреоїдиту. При проведенні статистичного аналізу за непараметричним критерієм χ^2 не виявлено статистично ймовірної різниці між групами пацієнтів без ознак метастазування та у яких після проведення лікування не виникали або виникали РЙРМ, за такими ознаками: інвазійний ріст карциноми в капсулу пухлини ($p = 0,600$), інвазійний ріст карциноми в капсулу залози ($p = 0,6453$), інвазія в судини ($p = 0,9471$), інтратиреоїдне поширення карциноми ($p = 0,8285$). Водночас доведена статистично ймовірна різниця ($p < 0,05$) за наявності екстратиреоїдного поширення карциноми ($p = 0,0031$, з поправкою Йтеса $p = 0,0073$). Екстратиреоїдне поширення пухлини виявляли у 12 (28,5%) із 42 випадків первинних ПК ЩЗ пацієнтів з наявністю РЙРМ в післяопераційний період та лише у 5 (7%) із 67 випадків пухлин у пацієнтів без ознак метастазування.

Виявлена статистично вірогідна різниця ($p = 0,001$) між групами порівняння за наявності регіонарних метастазів на момент встановлення гістологічного діагнозу. Регіонарні метастази в шийних лімфатичних вузлах виявлені у 19 (45%) із 42 пацієнтів з подальшим розвитком РЙРМ та лише у 11 (16%) із 67 пацієнтів без ознак метастазування в післяопераційний період. Пери- та інтратуморальний тиреоїдит за наявності РЙРМ діагностували майже у 2 рази рідше, ніж у групі хворих без ознак метастазування після проведення тиреоїдектомії та радіодотерапії ($p = 0,029$) (таблиця).

Таблиця

Наявність гістологічних ознак агресивності первинних ПК ЩЗ у групах пацієнтів із наявністю РЙРМ та без ознак метастазування

Ознаки агресивності	Частота виявлення, %	
	у пацієнтів з РЙРМ (n = 42)	у пацієнтів без ознак метастазування (n = 67)
Інвазія в капсулу пухлини	28,5	32,8
Інвазія в капсулу залози	30,9	26,8
Інвазія в судини	21,4	20,8
Інтратиреоїдне поширення пухлини	33,3	31
Екстратиреоїдне поширення пухлини	28,5*	7
Наявність регіонарних метастазів	45*	16
Наявність тиреоїдиту	23*	43

* $p < 0,05$ статистично значущі відмінності порівняно з групою пацієнтів без ознак метастазування.

Тобто наявність на момент діагностування пухлини в матеріалі первинної ПК екстратиреоїдної інвазії, регіонарних метастазів та відсутність ознак тиреоїдиту можна розглядати як несприятливі гістологічні фактори, асоційовані з розвитком радіоїдорезистентності. За даними літератури, екстратиреоїдне поширення пухлин вважається фактором агресивного, несприятливого перебігу ПК [12].

У проведених нами дослідженнях явище екстратиреоїдної інвазії спостерігали у 28,5% первинних ПК пацієнтів із РЙРМ, на відміну від описаних [12] 40% випадків. Отримана різниця може бути пов'язана з тим, що ми враховували лише регіонарні РЙРМ, автори описаної роботи враховували регіонарні та віддалені метастази. Показане нами достовірне збільшення кількості регіонарних метастазів у пацієнтів із радіоїдорезистентністю не суперечить даним літератури, відповідно до яких множинні метастази в лімфовузлах є незалежним прогностичним фактором рецидивування ПК ЩЗ [20]. Водночас інші дослідження свідчать про можливість зниження ризику рецидивів ПК ЩЗ за наявності метастазування на момент встановлення діагнозу. Показано, що за наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах у 64% пацієнтів повторні метастази або рецидиви виникли лише у 0,5% випадків [3, 21].

Отримані нами дані щодо зв'язку між наявністю тиреоїдиту в тканині первинної папілярної тиреоїдної карциноми з редукцією метастазування в післяопераційний період знаходять підтвердження в науковій літературі [22]. Існують дані щодо доброякісного перебігу ПК, які супроводжуються аутоімунним тиреоїдитом [23, 24]. Водночас ПК, які не супроводжуються ознаками аутоімунного тиреоїдиту, асоціюються з агресивним перебігом захворювання [25]. Ці дані підтверджують результати досліджень, що демонструють значну редукцію мутації *BRAF V600E*, асоційованої з негативним прогнозом ПК, у тканинах ПК ЩЗ з наявністю тиреоїдиту порівняно з показником частоти мутацій за його відсутності [26, 27]. Сприятливий прогноз при поєднанні ПК ЩЗ з аутоімунним тиреоїдитом може бути зумовлений інфільтрацією пухлини макрофагами та цитотоксичними CD8⁺ лімфоцитами (які проявляють значний протипухлинний потенціал) та проявляється підвищенням показників загальної виживаності, зниженням частоти рецидивів, зниженням або відсутністю екстратиреоїдного поширення та відсутністю метастазів у лімфатичні вузли [28]. Показано, що для клітин ПК ЩЗ на фоні аутоімунного тиреоїдиту характерне підвищення експресії NIS, пов'язане з накопиченням радіоїоду тиреоцитами, що може пояснити отримані нами результати кореляції між відсутністю тиреоїдиту та розвитком радіоїдорезистентності ПК ЩЗ [29].

Метастазування пухлин є багатостадійним процесом, під час якого відбуваються зміни адгезії між клітинами та з міжклітинним матриксом. Втрата здатності до міжклітинної адгезії дозволяє клітинам злоякісної пухлини дисоціювати від первинної пухлинної маси, а зміни у взаємодії клітина-матрикс дають їм можливість мігрувати у навколишню строму [30–32]. Про наявність агресивнішого потенціалу первинних карцином, які є джерелом РЙРМ, свідчать підвищення частоти екстратиреоїдного поширення пухлини та виявлення регіонарних метастазів. При проведенні цитологічних досліджень пунктів

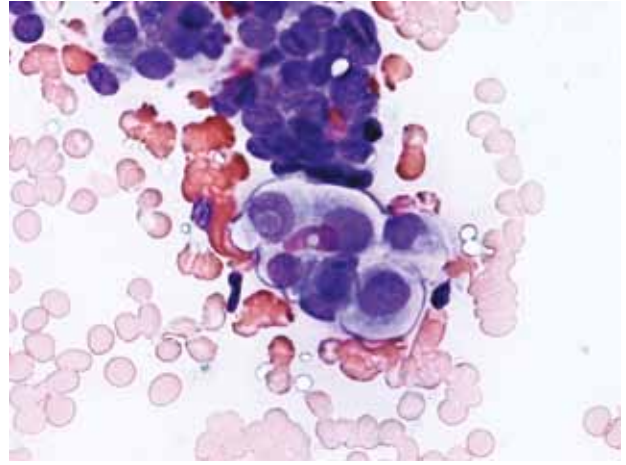
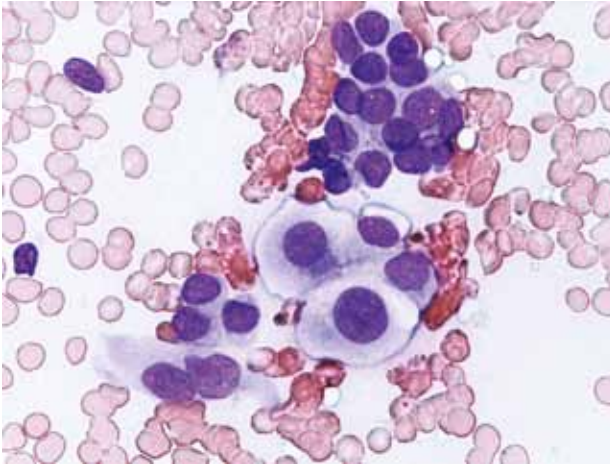
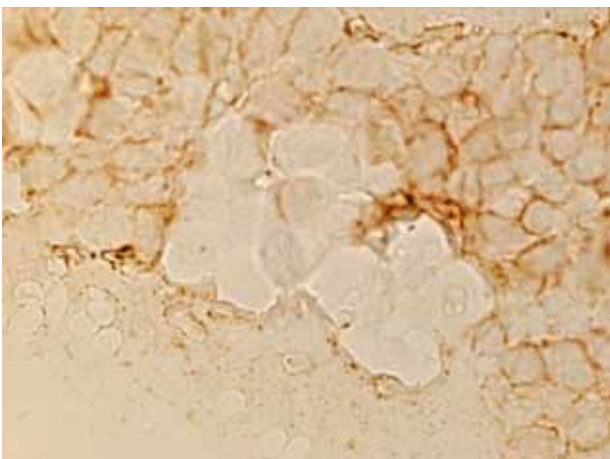


Рис. 1. Клітини особливої субпопуляції зі світлою цитоплазмою та чітким контуром в пунктатах РЙРМ папілярних тиреоїдних карцином. Забарвлення за Романовським. $\times 400$

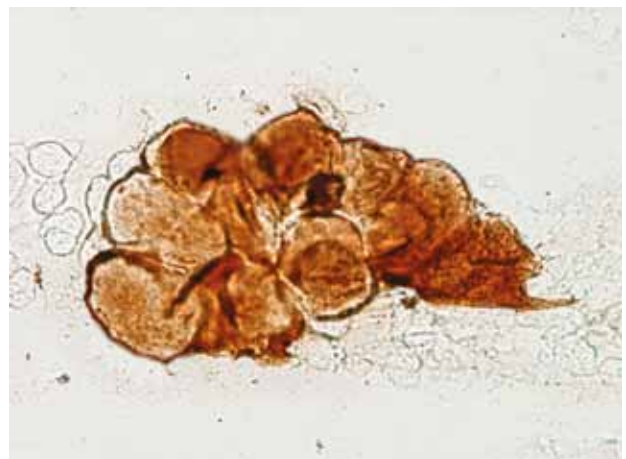
РЙРМ (на відміну від радіоїодочутливих (РЙЧМ)) нами виявлено особливу субпопуляцію тиреоцитів із порушенням експресії молекул адгезії епітеліальних клітин (ЕрСАМ), які є одним із ключових факторів у процесі епітеліально-мезенхімального переходу, коли епітеліальні клітини втрачають полярність і здатність до міжклітинної адгезії та набувають здатності до міграції [33, 34]. Можливо, такі характеристики дозволяють виявленим нами клітинам бути однією із ланок процесу метастазування. Показано, що ключовими характеристиками особливої субпопуляції тиреоцитів є чіткий контур, світла цитоплазма (на відміну від оточуючих епітеліоцитів), відсутність експресії тиреоглобуліну та епітеліальних глікопротеїнів. Епітеліальна природа цих клітин підтверджена наявністю цитокератинів та відсутністю антигенів макрофагально-гістіоцитарного ряду (рис. 1, 2).

Наявність у пунктатах РЙРМ, порівняно з пунктатами РЙЧМ, більшого різноманіття субклонів тиреоцитів може бути зумовлена проявом внутрішньопухлинної генетичної гетерогенності та свід-

чити про появу пухлинних клітин, які можуть бути джерелом радіоїодорезистентності [35, 36]. Відсутність у клітинах особливої субпопуляції тиреоглобуліну (маркера диференційованих тиреоцитів) та епітеліального глікопротеїну ЕрСАМ спонукала нас до припущення щодо активної участі цих клітин у процесі метастазування. Тобто ПК, пунктати яких містять клітини особливої субпопуляції, можуть відрізнятися за своїми метастатичними властивостями. Були проведені відповідні дослідження, які продемонстрували наявність зв'язку між присутністю клітин особливої субпопуляції в первинних ПК ЩЗ та частотою виникнення метастазів у пацієнтів після проведення стандартної терапії (тиреоїдектомія, супресивна гормональна терапія, радіоїодотерапія). При дослідженні цитологічних препаратів 44 пацієнтів у 67% пунктатів первинних пухлин виявлено клітини особливої субпопуляції; з часом у цих пацієнтів виявлено метастази, в тому числі і РЙРМ. У 27% пацієнтів, у пунктатах первинних пухлин яких не виявлені клітини особливої субпопуляції, в подальшому РЙРМ не відзначали.



a



б

Рис. 2. Імуноцитохімічні реакції клітин особливої субпопуляції в пунктатах РЙРМ папілярних тиреоїдних карцином: *a* — негативна реакція з МкАт до епітеліальних глікопротеїнів (ЕрСАМ) на фоні позитивної реакції інших тиреоцитів; *б* — позитивна реакція з МкАт до цитокератину 7. $\times 400$

Були проведені дослідження щодо існування взаємозв'язку між наявністю клітин особливої субпопуляції в пунктатах первинних ПК ЩЗ та кількістю регіонарних метастазів на момент гістологічного діагностування папілярного раку. У пацієнтів із наявністю регіонарних метастазів клітини особливої субпопуляції виявлено у 42% випадків, в той час як у пацієнтів з/без регіонарних метастазів ці клітини наявні лише у 22% випадків. Проведені дослідження свідчать про зв'язок між частотою метастазування ПК ЩЗ та наявністю клітин особливої субпопуляції в первинних пухлинах. Дослідження субпопуляцій клітин у матеріалі ТАПБ первинних тиреоїдних карцином та їх метастазів є перспективним цитологічним підходом, оскільки дозволяє вивчати не окремі цитологічні та імуноцитохімічні характеристики тиреоцитів, а їх комплекс.

ВИСНОВКИ

1. Наявність екстратиреоїдної інвазії, регіонарних метастазів та відсутність ознак тиреоїдиту в матеріалі первинної ПК ЩЗ на момент діагностування пухлини можна розглядати як несприятливі гістологічні фактори, асоційовані з розвитком радіоїодорезистентності.

2. Первинні ПК, які є джерелом РЙРМ, мають агресивніший потенціал, який проявляється статистично вірогідним підвищенням частоти екстратиреоїдного поширення та виявлення регіонарних метастазів.

3. Ознаки тиреоїдиту виявляли частіше ($p < 0,05$) в первинних тиреоїдних ПК пацієнтів без ознак метастазування порівняно з такими, у яких в післяопераційний період виникали РЙРМ.

4. Показана кореляція наявності клітин особливої субпопуляції тиреоцитів у пунктатах первинних ПК ЩЗ із частотою виникнення метастазів, що демонструє особливу участь цих клітин у процесах метастазування та потребує подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Tronko M, Bogdanova T, Shpak V, et al.** Thyroid cancer in Ukraine during 1986–2014. In: Bazyka D, Sushko V, Chumak V, et al, eds. Health effects of Chernobyl accident. Thirty years aftermath. Kyiv: DIA 2016; 85–103.
2. **Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, et al.** Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, eds. Thyroid cancer and Nuclear accidents — long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier 2017; 67–76.
3. **Roti E, Rossi R, Trasforini G, et al.** Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91** (6): 2171–8.
4. **Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, et al.** Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **83**: 2805–9.
5. **Liu X, Bishop J, Shan Y, et al.** Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2013; **20**: 603–10.

6. **Lastra R, Livolsi V, Baloch Z.** Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: a cytopathologist's perspective. *Cancer Cytopathology* 2014; **122**: 484–503.
7. **Omur O, Baran Y.** An update on molecular biology of thyroid cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **90**: 233–52.
8. **Ghofrane Salhi Cherkaoui, Amal Guensi, Sara Taleb, et al.** Poorly differentiated thyroid carcinoma: retrospective clinicopathological study. *Pan Afr Med J* 2015; **21**: 137.
9. **Bogdanova T, Saenko V, Zurnadzhy L, et al.** Pathology of radiation-induced thyroid cancer: lessons from Chernobyl thyroid cancer study. In: Kakudo K, ed. Thyroid FNA cytology. Differential diagnoses and pitfalls. 2nd edition. Singapore: Springer 2019; 549–64.
10. **Fridman M, Lam AK, Krasko O, et al.** Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Exp Mol Pathol* 2015; **98**: 527–31.
11. **Bogdanova T, Zurnadzhy L, Masiuk S, et al.** Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncogenic changes availability in the tumor cells. *Exp oncol* 2019; **41** (3): 135–54.
12. **Rivera M, Ghossein R, Schoder H, et al.** Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008; **113**: 48–56.
13. **Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, et al.** Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist* 2016; **21** (1): 50–8.
14. **Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle R, et al.** Molecular, morphologic, and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extrathyroid extension. *Thyroid* 2010; **20** (10): 1085–93.
15. **Ortiz S, Rodríguez J, 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.
16. **Lei S, Ding Z, Ge J, et al.** 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.
17. **Jatin P, Shah MD.** Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; **13** (4): 3–6.
18. **Bin Xu, Ronald Ghossein.** Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol* 2018; **44** (3): 338–47.
19. **Bozhok Y, Tavokina L, Epstein E.** The new things in diagnostic of thyroid cancer. Optimal combination of morphological and immunocytochemistry research methods of punctious materials. *Med Announcer* 1996; **138**: 40–3.
20. **Mayara Peres Barbosa, Denise Momesso Daniel, Alves Bulzico.** Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence/persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2017; **61** (6): 2359–3997.
21. **Wada N, Duh Q, Sugino K, et al.** Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003; **237**: 399–407.
22. **Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, et al.** The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 3421–4.
23. **Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, et al.** Malignancies in autoimmune rheumatic diseases — a mini review. *Gerontology* 2011; **57** (1): 3–10.
24. **Marotta V, Guerra A, Zatelli MC, et al.** BRAF mutation positive papillary thyroid carcinoma is less advanced when Hashi-

moto's thyroiditis lymphocytic infiltration is present. Clin Endocrinol 2013; **79** (5): 733–8.

25. Kim W, Ha T, Bae S. Clinical implications of the BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. J Otolaryngol 2018; **47**: 4.

26. Yoon Y, Kim H, Lee J, et al. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without coexisting chronic lymphocytic thyroiditis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012; **269** (3): 1013–7.

27. Csaba Molnár, Sarolta Molnár, Judit Bedekovics, et al. Thyroid carcinoma coexisting with hashimoto's thyroiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis. Pathol Oncol Res 2019; **25** (3): 1191–7.

28. Deligiorgi MV, Trafalis DT. Papillary thyroid carcinoma intertwined with hashimoto's thyroiditis: an intriguing correlation. Knowledges on Thyroid Cancer. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85128>.

29. Song YS, Park YJ. Expression of sodium-iodide symporter depending on mutational status and lymphocytic thyroiditis in papillary thyroid carcinoma. Int J Thyroidol 2018; **11** (2): 152–9.

30. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. Curr Opin Cell Biol 2005; **17**: 548–58.

31. Trimboli AJ, Fukino K, de Bruin A, et al. Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast cancer. Cancer Res 2008; **68**: 937–45.

32. Thiery J, Sleeman J. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; **7**: 131–42.

33. Guarino M. Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion. Int J Biochem Cell Biol 2007; **39**: 2153–60.

34. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, et al. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelial. J Clin Pathol 1990; **43**: 213–9.

35. Chekhun VF, Sherban SD, Savtsova ZD. Tumor heterogeneity is a dynamic state. Oncology 2012; **14** (1): 4–12 (in Russian).

36. Pennec S, Konopka T, Gacquer D. Intratumor heterogeneity and clonal evolution in an aggressive papillary thyroid cancer and matched metastases. Endocr Relat Cancer 2015; **22** (2): 205–16.

CORRELATION OF RADIOIODINE RESISTANCE WITH AGGRESSIVENESS OF PAPILLARY THYROID CARCINOMAS

A. V. Zelinskaya

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

Summary. Objective: the study of the correlation between the development of radioiodine resistance and the presence of signs of aggressiveness of primary papillary thyroid carcinomas (PC) (invasion of the capsule and vessels, intrathyroid and extrathyroid distribution, presence of metastases and thyroiditis), as well as the presence in the punctates of PC of special subpopulation of thyrocytes. **Object and methods:** to analyze the aggressiveness characteristics of papillary thyroid car-

cinomas, histological findings of 109 patients with histological diagnosis «papillary carcinoma» were used. Of these, 67 patients had no signs of recurrence and metastasis on the background of thyroidectomy and radioiodine therapy within 5 years of observation; 42 patients with the development of radioiodine-resistant metastases (RIRM) in the postoperative period. Cytomorphological and immunocytochemical studies were performed on the material of Fine Needle Aspiration (FNA) biopsy of 42 RIRM and 44 papillary thyroid carcinomas. Statistical analysis was performed with nonparametric criterion χ^2 . **Results:** there was no statistically significant difference between the groups of patients with the appearance of RIRM and no signs of metastasis in the postoperative period with the presence of invasive growth of PC into the tumor capsule, into the the thyroid gland and into the vessel. At the time of PC histologic diagnosis, extrathyroidal spread of carcinoma and regional metastases were more commonly found in the group of patients with RIRM; less frequently observed signs of thyroiditis compared to the group of patients without signs of metastasis. A special subpopulation of cells with impaired expression of epithelial cell adhesion molecules and lack of thyroglobulin expression was detected in the punctates of RIRM and PC. The correlation between the presence of such cells in primary PCs and the incidence of metastases in the postoperative period is shown. **Conclusions:** the presence of extrathyroid invasion, regional metastases, and the absence of signs of thyroiditis in the material of the primary thyroid PC can be considered as unfavorable histological factors associated with the development of radioiodine resistance. Primary PCs that are the source of RIRM have more aggressive potential than non-metastatic tumors. The presence in cells of primary thyroid PCs of cells of a special subpopulation of thyrocytes demonstrates their participation in metastatic processes and needs further investigation.

Key Words: thyroid papillary carcinoma, fine-needle-aspiration biopsy, radioiodine-refractory metastases, extrathyroidal spread, regional metastases, thyroiditis, specific cellular subpopulations.

Адреса для листування:

Зелінська Г.В.

04114, Київ, вул. Вишгородська, 69

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

E-mail: Ann.zelinskaya@ukr.net

Одержано: 15.11.2019