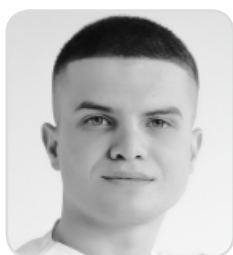


Досвід використання деяких імуноцитохімічних маркерів у доопераційному прогнозуванні агресії високодиференційованих пухлин щитоподібної залози



Ю. В. Скрипко, В. Д. Скрипко

Івано-Франківський національний медичний університет

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) є одним з найпоширеніших серед ендокринної патології. За даними численних досліджень, спостерігається тенденція до зростання захворюваності як на вузлові ураження ЩЗ, так і на злоякісні новоутворення. Рак ЩЗ посідає провідне місце серед злоякісних пухлин ендокринної системи, із них найбільша частка припадає на папілярну карциному — від 70 до 85 % [1]. Показник 10 річної виживаності пацієнтів із цієї формою раку становить близько 93 % [1]. Останніми роками спостерігається стійка тенденція до зростання частоти виявлення папілярної мікрокарциноми (ПМК) ЩЗ, що зумовлено вдосконаленням методів візуалізації, широким застосуванням ультразвукового скринінгу й тонкогілкової аспіраційної біопсії [2, 3]. Папілярна мікрокарцинома ЩЗ — це варіант високодиференційованої папілярної карциноми, розмір якої не перевищує 10 мм за найбільшим виміром [2].

Сучасний підхід до класифікації мікропапілярного раку ЩЗ згідно з рекомендаціями Національної всеохопної онкологічної мережі (NCCN, 2024) ґрунтується на розумінні того, що термін «папілярна мікрокарцинома» більше не є самодостатньою класифікаційною одиницею [3]. Його використання без уточнення гістологічного підтипу вважається недостатнім для формулювання обґрунтованого

клінічного рішення, оскільки різні морфологічні варіанти ПМК ЩЗ можуть суттєво відрізнятися за біологічною поведінкою, ступенем агресивності та прогнозом [4]. Тому надзвичайно важливим є точне визначення гістологічного підтипу папілярного раку, зокрема в межах ПМК. Найбільш визнані типи:

- *класичний папілярний рак* — найпоширеніший варіант, зазвичай характеризується індолентним перебігом і сприятливим прогнозом;
- *фолікулярний* — має вищу частоту капсулярної інвазії та метастазування, часто виявляється дифузним ростом, що ускладнює діагностику;
- *висококлітинний* — характеризується агресивною поведінкою, підвищеним ризиком рецидиву та гіршим прогнозом [5];
- *стовпчастоклітинний* — рідкісний, із високим потенціалом агресії, частіше трапляється в молодих жінок;
- *солідний* — може імітувати медулярний рак, частіше трапляється в дітей та осіб після радіаційного впливу;
- *стрижневий* — асоціюється із синдромом сімейного аденоматозного поліпозу;
- *дифузно-склерозивний* — має виразну тенденцію до метастазування в регіонарні лімфовузли, асоціюється з несприятливим перебігом;

Скрипко Юрій Васильович, аспірант кафедри хірургії післядипломної освіти та урології. E-mail: skrypko.yuriy@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-3204-9525>;

Скрипко Василь Дмитрович, д. мед. н., проф., кафедра хірургії післядипломної освіти та урології. E-mail: skripko.vasil@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1555-2030>

- *вартіноподібний* — загалом має сприятливий прогноз, але може супроводжуватися тиреоїдитом Хашимото;

- *онкоцитарний* — може мати ускладнений перебіг, часто супроводжується порушеннями диференціації [4]. Таким чином, типізація ПМК має вирішальне значення для стратифікації ризику, формування індивідуалізованої хірургічної тактики та подальшого онкологічного нагляду [3, 6]. Попри відносно сприятливий прогноз, ПМК не є клінічно одноманітною: у деяких випадках виявляє потенціал до агресивного перебігу, що супроводжується екстратиреоїдною інвазією, регіонарним метастазуванням, та рецидивами [6]. За останнє десятиліття у зв'язку з широким застосуванням високочутливої ультразвукової діагностики та тонкоігловидної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) частота виявлення ПМК суттєво зросла [2, 6]. Однак це поставило нові виклики перед клініцистами щодо тактики лікування, зокрема вибору між органозадними операціями (гемітиреоїдектомією) та радикальним втручанням (тиреоїдектомією з лімфодисекцією).

Класичні прогностичні системи, такі як AMES, MACIS і TNM, мають обмежену прогностичну цінність у випадках ПМК, оскільки більшість пацієнтів мають показники низького ризику [8]. Тому актуальним є пошук нових чутливіших біомаркерів, які дали б змогу верифікувати агресивні форми захворювання на доопераційному етапі. Серед таких маркерів останніми роками особливо увагу привертають тиреоїдна пероксидаза (ТПО) та цитокератин-17 (ЦК-17), які, згідно з результатами досліджень, асоціюються з прогнозом перебігу ПМК, її здатністю до інвазії та метастазування [8, 9]. Установлено, що експресія ЦК-17 і ТПО в клітинах папілярного раку ЩЗ (ПРЩЗ) може слугувати інформативним предиктором радіюдрезистентності й агресивного перебігу [8, 9]. Виявлено, що підвищений вміст ЦК-17+клітин у первинних пунктах ПРЩЗ (понад 5 %) корелює з розвитком множинних метастазів, резистентних до радіюду. Високий рівень експресії ТПО в клітинах метастазів (понад 77,5 %) асоціюється з ефективністю радіюдотерапії, тоді як її відсутність свідчить про доцільність хірургічного лікування. Таким чином, імуноцитохімічне визначення маркерів ЦК-17 і ТПО є надійним методом доопераційного прогнозування перебігу ПРЩЗ і вибору персоналізованої терапевтичної тактики. Отримані дані стали підґрунтям для проведення дослідження доопераційного визначення рівнів ЦК-17 і ТПО як критеріїв стратифікації ризику та індивідуалізації хірургічної тактики.

Мета роботи — поліпшити результати лікування хворих на високодиференційовану папілярну мікрокарциному щитоподібної залози шляхом розробки диференційованого підходу до хірургічного лікування на основі визначення рівня експресії цитокератину-17 і тиреоїдної пероксидази в пунктатах щитоподібної залози на доопераційному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» у період із січня 2024 р. до травня 2025 р. Було залучено 31 пацієнта з цитологічно верифікованою ПМК ЩЗ, які відповідали таким критеріям:

1. Верифікована за даними цитологічного дослідження ПМК ЩЗ (≤ 10 мм).

2. Відсутність вузлових утворень у контралатеральній частці.

3. Відсутність клінічних і лабораторних ознак аутоімунного тиреоїдиту (зокрема тиреоїдиту Хашимото).

4. Відсутність метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів за даними клінічного обстеження та ультразвукового дослідження (УЗД).

Серед обстежених переважали жінки — 27 (87,1 %), що узгоджується з відомими епідеміологічними закономірностями для диференційованого раку ЩЗ. Середній вік пацієнтів становив (46 ± 7) років, що відповідає віковій групі з найвищою частотою виявлення ПМК.

Усім пацієнтам проведено стандартне клініко-інструментальне обстеження, зокрема УЗД ЩЗ, ТАПБ під контролем ультразвуку, лабораторні дослідження (тиреотропний гормон, тироксин, антитіла до ТПО) та імуноцитохімічне дослідження пунктатів на доопераційному етапі з використанням моноклональних антитіл до ТПО і ЦК-17. Оцінку експресії маркерів проводили напівкількісно шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин: ТПО: < 25 % позитивних клітин — знижена експресія, ≥ 25 % — нормальна експресія; ЦК-17: ≥ 10 % позитивних клітин — висока експресія, < 10 % — низька експресія.

Імуноцитохімічні дослідження виконані в цитологічній лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України».

За результатами імуноцитохімічного аналізу пацієнтів стратифікували на дві групи: група А ($n = 7$): знижена експресія ТПО та висока експресія ЦК-17 (агресивний біологічний фенотип); група Б ($n = 24$): нормальна або підвищена експресія ТПО та низька експресія ЦК-17 (неагресивний варіант ПМК).

Пацієнтам із групи А виконано тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією, із групи Б — гемітиреоїдектомію з резекцією перешийка.

Патоморфологічне дослідження резектованого матеріалу проводили для уточнення гістологічного варіанта ПМК, наявності екстратиреоїдної інвазії, мітотичної активності, фіброзу та регіонарних метастазів. Результати порівнювали з даними доопераційної імунцитохімії.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою програмного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для аналізу використовували параметричні та непараметричні критерії: χ^2 , t-критерій Стюдента, критерій Манна—Уїтні. Рівень статистичної значущості встановлено на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами імунцитохімічного дослідження, у 7 (22,6 %) пацієнтів виявлено знижену експресію ТПО та високу експресію ЦК-17. Такий профіль розцінювали як прогностично несприятливий, що асоціюється з потенційно агресивною формою ПМК. У решти пацієнтів експресія ТПО була нормальною або помірно зниженою, а ЦК-17 $< 10\%$ у забарвлених клітинах, що відповідало неагресивному варіанту пухлини.

Пацієнтам з групи агресивного варіанта було виконано тиреоїдектомію з превентивною центральною лімфодисекцією. У 5 із них за даними післяопераційного гістологічного дослідження виявлено фолікулярно-інфільтративний варіант папілярної карциноми, у 2 — дифузно-склерозуючий варіант. Обидва ці варіанти належать до гістологічно агресивних форм ПМК, що корелює з результатами доопераційного імунцитохімічного профілю.

У групі з неагресивним фенотипом проведено гемітиреоїдектомію з резекцією перешийка. За результатами патогістологічного аналізу, у 22 із них діагностовано класичний варіант ПМК, у 2 — вартіноподібний варіант, який морфологічно нагадує тиреоїдит Хашимото, але клінічно характеризується низькою агресивністю. У жодного з пацієнтів цієї групи не виявлено екстратиреоїдної інвазії або метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Проведено дослідження кореляції між профілем експресії ТПО і ЦК-17 та агресивністю ПМК за гістологічним типом пухлини. Усі пацієнти з агресивними гістологічними варіантами ПМК мали високий рівень ЦК-17 і низьку або відсутню експресію ТПО у доопераційних зразках. Натомість при класичних або

вартіноподібних формах ПМК ці маркери не демонстрували змін, типових для агресивного фенотипу.

Статистичний аналіз показав, що наявність високої експресії ЦК-17 ($> 10\%$) та низької експресії ТПО ($< 25\%$) статистично значущо ($p < 0,05$) асоціюється з агресивними гістологічними варіантами ПМК. Ці результати свідчать, що одночасне визначення обох маркерів на доопераційному етапі може бути інформативним прогностичним інструментом, який дає змогу не лише прогнозувати біологічну поведінку пухлини, а й визначити оптимальний обсяг хірургічного втручання.

Прогностичне значення одночасного виявлення високої експресії ЦК-17 і зниження експресії ТПО у пацієнтів із ПМК підтверджується даними сучасної літератури. Результати досліджень свідчать про високу предиктивну цінність ЦК-17 та ТПО як цитологічних маркерів агресивності папілярної тиреоїдної карциноми, зокрема її мікропухлинних форм. Позитивна експресія ЦК-17 асоціюється з епітеліальною дисфункцією, десмопластичним тлом та інвазивним потенціалом, а зниження експресії ТПО вказує на втрату диференціювання тиреоїдного епітелію та зменшення функціональної активності пухлини, що, згідно з ATA 2023, є одним із критеріїв несприятливого прогнозу.

Отримані дані дали змогу сформулювати рекомендації щодо вибору персоналізованої хірургічної тактики у пацієнтів із ПМК на основі цитологічних та імунцитохімічних характеристик пунктату. У разі виявлення агресивного імунцитохімічного профілю (ЦК-17 $\geq 10\%$, ТПО $< 25\%$) рекомендовано проводити тиреоїдектомію з превентивною центральною лімфодисекцією навіть за відсутності УЗ-ознак метастазів. Натомість при неагресивному фенотипі можливим є органощадний підхід, що дає змогу уникнути надмірного втручання та зменшити ризик післяопераційного гіпопаратиреозу, пошкодження поворотного нерва, вартості лікування та соціальних наслідків для пацієнтів.

Жоден пацієнт у дослідженні не мав тяжких післяопераційних ускладнень. У групі радикальних втручань у 2 пацієнтів зареєстрували транзиторні явища гіпокальціємії (зниження рівня іонізованого кальцію $< 1,1$ ммоль/л), які були успішно скориговані кальцієвмісними препаратами. У групі органощадного лікування післяопераційних ускладнень не зафіксовано. Жоден пацієнт не мав рецидиву або прогресування хвороби протягом періоду спостереження (6—18 міс).

Таким чином, отримані результати свідчать, що імунцитохімічне дослідження ЦК-17 та ТПО

у пунктах ПМК дає змогу не лише прогнозувати агресивність пухлини, а й персоналізувати обсяг хірургічного втручання, що відповідає сучасним принципам стратифікації ризику відповідно до рекомендацій NCCN 2024, ATA 2023 та BOOЗ 2022.

ВИСНОВКИ

Застосування диференційованого підходу до хірургічного лікування ПМК на основі імуноцитохімічних маркерів дає змогу раціонально визначити обсяг оперативного втручання: у пацієнтів з агресивним профілем доцільною є тиреоїдектомія з лімфодисекцією, тоді як при неагресивному фенотипі виправданим є органощадний підхід (гемітиреоїдектомія).

Висока експресія ЦК-17 у поєднанні з низькою експресією ТПО вірогідно корелює з агресивними гістологічними варіантами ПМК (фолікулярно-інфільтративний, дифузно-склерозивний).

Отримані клініко-морфологічні та імуноцитохімічні дані узгоджуються з міжнародними рекомендаціями (ATA 2023, NCCN 2024, BOOЗ 2022) щодо стратифікації ризику пацієнтів із ПМК і підтверджують доцільність персоналізованої хірургічної тактики, спрямованої на зменшення частоти ускладнень та оптимізацію онкологічного контролю.

Визначення рівня ЦК-17 і ТПО може бути рекомендовано як стандартний компонент доопераційної діагностичної панелі у випадках підозри на ПМК, особливо за неможливості чіткого прогнозу за даними ультразвукової картини та цитології Bethesda V–VI.

Необхідно провести багатоцентрові дослідження з більшим обсягом вибірки для підтвердження результатів і стандартизації алгоритму хірургічного лікування ПМК на основі біомаркерів агресивності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. В. Скрипко, В. Д. Скрипко; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Ю. В. Скрипко; редагування — В. Д. Скрипко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>.
2. Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov.* 2024;10(1):378. doi: 10.1038/s41420-024-02157-2.

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid Carcinoma. Version 2.2024 [Internet]. Available from: <https://cdn.lmu-klinikum.de/d1d02eeb622c1419/f515168df0ac/NCCN-Leitlinie-2024.pdf?>
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
5. Axelsson TA, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Jonasson JG. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a population-based study in Iceland. *Thyroid.* 2015;25(2):216-20. doi: 10.1089/thy.2014.0075.
6. Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ.* 2014;348:g3045. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3045>.
7. Зелінська ГВ. Цитокератин 17 і тиреоїдна пероксидаза як імуноцитохімічні маркери доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності та ефективності радіоїодотерапії при папілярному раку щитоподібної залози. *Онкологія.* 2019;21(3):213-218. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7376.
8. Зелінська ГВ. Цитокератин 17 і тиреоїдна пероксидаза як маркери агресивного перебігу та радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2024;29(4):63-69. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.363.
9. Bardet S, Borson-Chazot F, Balme B, et al. The value of thyroperoxidase as a prognostic factor for differentiated thyroid cancer—a long-term follow-up study. *Thyroid Res.* 2015;8:12. doi: 10.1186/s13044-015-0022-6.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — поліпшити результати лікування хворих на високодиференційовану папілярну мікрокарциному (ПМК) щитоподібної залози шляхом розробки диференційованого підходу до хірургічного лікування на основі визначення рівня експресії цитокератину-17 (ЦК-17) і тиреоїдної пероксидази (ТПО) у пунктах щитоподібної залози на доопераційному етапі.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 31 пацієнта з цитологічно підтвердженою ПМК (≤ 10 мм), без ознак аутоімунного тиреоїдиту та метастазів. У всіх пацієнтів проведено імуноцитохімічне дослідження пунктів з оцінкою рівнів ЦК-17 і ТПО. Пацієнти були стратифіковані на дві групи: з агресивним (ЦК-17 $\geq 10\%$, ТПО $< 25\%$) і неагресивним фенотипом пухлини. Відповідно було застосовано або тиреоїдектомію з лімфодисекцією, або гемітиреоїдектомію.

Результати. У 7 (22,6%) пацієнтів встановлено агресивний імуноцитохімічний профіль, який корелював із виявленням фолікулярно-інфільтративного або дифузно-склерозивного варіанта ПМК за даними гістологічного аналізу. У решти пацієнтів визначено неагресивні морфологічні варіанти (класичний, вартіноподібний). Жодного рецидиву або

прогресування захворювання під час спостереження не зареєстровано. Установлено статистично значущу ($p < 0,05$) асоціацію між високою експресією ЦК-17, зниженням рівня ТПО та агресивним перебігом ПМК.

Висновки. Імуноцитохімічна оцінка експресії ЦК-17 та ТПО є інформативною для стратифікації ризику агресивності ПМК на доопераційному етапі. Використання цих маркерів дає змогу індивідуалізувати обсяг хірургічного втручання відповідно до біологічної поведінки пухлини, що узгоджується з сучасними рекомендаціями (ATA 2023, NCCN 2024, BOOZ 2022).

Ключові слова: папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози, цитокератин-17, тиреоїдна пероксидаза, імуноцитохімія, агресивність пухлини, стратифікація ризику, хірургічна тактика, тиреоїдектомія, гемітиреоїдектомія, персоналізоване лікування, папілярний рак щитоподібної залози, біомаркери прогнозу.

ABSTRACT

Experience of using certain immunocytochemical markers in preoperative prognostication of aggressiveness in highly differentiated thyroid tumors

Y. V. Skrypko, V. D. Skrypko

Ivano-Frankivsk National Medical University

Objective — to improve treatment outcomes for patients with highly differentiated papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) by developing a differentiated surgical approach based on the preoperative assessment of cytokeratin-17 (CK17) and thyroid peroxidase (TPO) expression levels in fine-needle aspiration (FNA) samples of the thyroid gland.

Materials and methods. The study included 31 patients with cytologically confirmed PTMC (≤ 10 mm) without signs of autoimmune thyroiditis or metastases. All patients underwent immunocytochemical analysis of thyroid FNA samples to evaluate CK17 and TPO expression levels. Based on the results, patients were stratified into two groups: those with an aggressive tumor phenotype (CK17 $\geq 10\%$, TPO $< 25\%$) and those with a non-aggressive phenotype. Accordingly, patients underwent either total thyroidectomy with lymph node dissection or hemithyroidectomy.

Results. In 7 (22.6%) patients, an aggressive immunocytochemical profile was established, which correlated with the detection of follicular-infiltrative or diffuse sclerotic variant of MVP according to histological analysis. The remaining patients were diagnosed with non-aggressive morphological variants (classical, varicose). No recurrence or progression of the disease was recorded during follow-up. A statistically significant ($p < 0.05$) association between high expression of CK-17, decreased TPO levels and aggressive course of MVP was established.

Conclusions. Immunocytochemical assessment of the expression of CK-17 and TPO is informative for stratifying the risk of MVP aggressiveness at the preoperative stage. The use of these markers makes it possible to individualise the scope of surgical intervention in accordance with the biological behaviour of the tumour, which is consistent with current recommendations (ATA 2023, NCCN 2024, WHO 2022).

Keywords: papillary thyroid microcarcinoma, cytokeratin-17, thyroid peroxidase, immunocytochemistry, tumor aggressiveness, risk stratification, surgical strategy, total thyroidectomy, hemithyroidectomy, personalized treatment, papillary thyroid carcinoma, prognostic biomarkers.

Дата надходження до редакції 03.03.2025 р.

Дата рецензування 07.04.2025 р.

Дата підписання статті до друку 27.04.2025 р.