

В.Г. Хоперія

## ІМУНОЦИТОХІМІЧНЕ (НВМЕ-1, ТПО) ТА ЦИТОХІМІЧНЕ (ДАП IV) ДОСЛІДЖЕННЯ ПІСЛЯ ТАПБ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

### ВСТУП

Наразі тонкогolgока аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) отримала широке визнання як найефективніший метод у передопераційній діагностиці вузлів ЩЗ і відіграє вирішальну роль у доборі тактики лікування вузлового зоба [5]. Однією з основних задач ТАПБ є виявлення РЩЗ, натомість цитологічні ознаки доброякісних і злоякісних пухлин у препаратах часто дуже схожі [7–10, 18]. Частота сумнівних висновків ТАПБ коливається від 13% до 30%, а виявлення злоякісних пухлин у цих випадках складає від 10% до 60% [2]. Пацієнти із сумнівними висновками ТАПБ потребують хірургічного лікування, але обсяг операції залишається не визначеним [5, 15].

Останнім часом впроваджено велику кількість нових методів, що дозволяють підвищити діагностичну ефективність цитологічного аналізу [3]. В основі більшості таких методів лежить використання певних маркерів злоякісності або доброякісності процесу. Для деяких маркерів злоякісності визначено механізм їх участі у розвитку пухлин (теломерази), тоді як для інших маркерів (церулоплазмін) роль у канцерогенезі залишається невідомою. Деякі з маркерів тканинспецифічні (пероксидаза), інші — ні (карциномембрональний фібронектин). Виявлення таких молекул за допомогою специфічних антитіл здійснюється шляхом зворотно-транскриптажної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТПЛР) або імуноцитохімічних методів [17]. Тиреопероксидаза (ТПО) є ферментом ЩЗ, необхідним для нормального функціонування залози. ТПО каталізує окислення йодиду, йодування тиреоглобуліну та зв'язування тирозину. Відсутність даного ферменту порушує функціонування фолікулярних клітин шляхом зменшення захвату йодиду, а отже — синтезу гормонів ЩЗ. Також було доведено роль ТПО у пригніченні проліферації клітин ЩЗ, а зменшення вмісту даного ферменту розглядається як чинник канцерогенезу щитоподібної залози [4].

Згідно з даними літератури, застосування маркерів малігнізації під час цитологічного аналізу аспі-

ратів ТАПБ вузлів ЩЗ значно підвищує діагностичну ефективність методу [11]. За результатами наших попередніх досліджень, зниження імунореактивності до ТПО, виявлене за допомогою моноклональних антитіл 47 (МоАт 47) у злоякісних клітинах ЩЗ, можна використовувати для підвищення діагностичної ефективності ТАПБ ЩЗ [6].

Переконливі результати в діагностиці злоякісних новоутворень ЩЗ були отримані із застосуванням цитохімічного визначення активності дипептидил-амінопептидази IV (ДАП IV, або антиген CD26). Було показано, що CD26 відіграє вирішальну роль в онкогенезі, а тому наявність цитохімічної активності цього ферменту в клітинах ЩЗ доцільно використовувати як маркер малігнізації [1, 19].

НВМЕ-1 — моноклональні антитіла проти антигенів поверхні мезотеліальних клітин. Дані антитіла вступають у реакцію з невідомим антигеном на поверхні не лише мезотелію, але й клітин різних аденокарцином і сарком [12–14]. Виявлено підвищену реактивність НВМЕ-1 у препаратах папілярного та фолікулярного РЩЗ, у той час як реакційна здатність у нормальній тканині ЩЗ і доброякісних пухлинах була меншою або відсутньою. Проте попереднє випробування даного маркера було виконано на гістологічних препаратах і клітинних блоках ТАПБ [16].

Метою даного дослідження була оцінка ефективності застосування НВМЕ-1 у цитологічній діагностиці аспіратів пункцій вузлів ЩЗ, а також визначення ефективності його комбінованого застосування із МоАт 47 і ДАП IV.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Імуноцитохімічне дослідження проведено в аспіратах 111 вузлів ЩЗ пацієнтів, прооперованих у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України протягом 2008–2009 рр. Серед них: 28 папілярних раків (ПР), 24 фолікулярні раки (ФР), 32 макрофоліку-

лярні аденоми (МА) та 27 доброякісних фолікулярних аденом (ДФА). Усі діагнози було встановлено згідно з гістологічною класифікацією ВООЗ пухлин щитподібної залози.

Усім пацієнтам було проведено ТАПБ вузлів ЩЗ на передопераційному етапі.

Імуноцитохімічне визначення активності ТПО з МоАт 47 і ДАП IV проводили на трьох аспіратах (2 для ТПО і 1 для ДАП IV) [10]. Для імуноцитохімічного дослідження аспірати фіксували впродовж 24 годин за температури 4°C, потім для інактивації ендогенної пероксидази інкубували 10 хвилин у 0,3% розчині перекису водню. Активність ферменту досліджували з використанням моноклональних антитіл ТПО-47 (Coger, Франція) у розведенні 1:50 із застосуванням стрептавідин-біотин-пероксидазного універсального набору (DAKO Glostrup, Данія) за рекомендованою методикою [10]. Для цитохімічного визначення активності дипептидил-амінопептидази IV аспіраційний матеріал фіксували й забарвлювали відповідно до методичних рекомендацій [1]. Імуноцитохімічне визначення НВМЕ-1 проводили на додаткових аспіратах ЩЗ, отриманих під час операції та заморожених за температури -20°C.

Для оцінки результатів імунологічної реакції з МоАт 47 підраховували відсоток клітин, що прореагували з антитілами, а також враховували якість і розташування реакції у цитоплазмі клітин. Доброякісними вважали утворення, у цитологічних препаратах яких відсоток позитивно маркірованих фолікулярних клітин перевищував 60%, злроякісними — ті, у цитологічних препаратах яких кількість фолікулярних клітин, що прореагували із МоАт 47, була меншою від 60%. Позитивний контроль проводили на препаратах доброякісних пухлин, негативним контролем були препарати без первинних антитіл. Активність ферменту ДАП IV оцінювали у балах (від 0 до 4) за інтенсивністю реакції та за відсотком позитивно маркірованих фолікулярних клітин (<25%, від 25% до 50%, від 50% до 75%, >75% відповідно). Загальний індекс реакції визначали множенням індексу інтенсивності на індекс відсотка маркірованих клітин.

Первинні антитіла НВМЕ-1 використовували у розведенні 1:100. Результати імуноцитохімічного дослідження НВМЕ-1 оцінювалися двома незалежними морфологами, які не мали інформації про остаточний гістологічний діагноз і результати визначення ТПО і ДАП IV, за допомогою напівкількісного аналізу: «-» — негативна реакція, «+/-» — слабка реакція (<10% позитивно реагуючих клітин), «+» — помірна реакція (10–50% клітин), «+ +» — позитивна

реакція (>50% клітин). Для оцінки результатів цитологічного дослідження аспіратів ЩЗ використовували критерії діагностичної інформативності, що застосовуються у лабораторній діагностиці [2]. Згідно з цими рекомендаціями, діагностична чутливість (ДЧ) — це відсоток правильно діагностованих злроякісних новоутворень, діагностична специфічність (ДС) — це відсоток правильно діагностованих доброякісних новоутворень, діагностична ефективність (ДЕ) — це відсоток усіх правильно діагностованих випадків. Зазначені поняття розраховували за стандартними формулами. Статистичний аналіз виконано з використанням описового та параметричного методів. Статистично значущими вважали значення  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

**Макрофолікулярна аденома (МА) ЩЗ.** За результатами імуноцитохімічного визначення активності ТПО із МоАт 47, понад 80% позитивно маркірованих клітин виявлено у 30 із 32 випадків колоїдних вузлів. У двох випадках (6%) імунологічна реакція із ТПО склала менше від 50% клітин. В усіх 32 випадках МА цитохімічна активність ДАП IV виявилась слабкою (<10% клітин). Помірну позитивну реакцію із НВМЕ-1 (>10% маркірованих клітин) виявлено в 14 із 32 випадків. У семи випадках (21%) визначалась значна позитивна реакція з НВМЕ-1 (>50% клітин). Результати імуноцитохімічних досліджень ТПО, НВМЕ-1 і цитохімічного визначення активності ДАП IV наведено у табл. 1.

Таблиця 1

**Поширеність позитивної реакції імуноцитохімічного дослідження ТПО, НВМЕ-1 і цитохімічного визначення активності ДАП IV у пухлинах ЩЗ**

Гістологічний діагноз	Кількість випадків	НВМЕ-1	ТПО	ДАП IV
Макрофолікулярна аденома	32	14/32	30/32	0/32
Фолікулярні пухлини	27	19/27	25/27	5/27
Фолікулярний рак	24	23/24	0/24	16/24
Папілярний рак	28	28/28	0/28	28/28

**Фолікулярні пухлини (ФП) ЩЗ.** У 25 із 27 випадків ФП виявлено позитивну реакцію ТПО із МоАт 47 (>80% клітин). У двох випадках (7%) імунореактивність ТПО визначено у 60% клітин. У 5 із 27 випадків ФП (18,5%) виявлено позитивну цитохімічну реакцію ДАП IV (<10% клітин). Імуноцитохімічна реакція

із НВМЕ-1 була позитивною у 19 із 27 випадків (70%) ФП (>10% клітин) (табл. 2).

Таблиця 2

**Результати порівняння ефективності імуноцитохімічного дослідження ТПО, НВМЕ-1 і цитохімічного визначення активності ДАП IV у пухлинах ЩЗ**

	Ч (%)	С (%)	ПЗ+ (%)	ПЗ- (%)	ДЕ (%)	ХП (%)	ХН (%)
ТПО	100	93.2	92.8	100	96.4	3.6	0
НВМЕ-1	98	44	60.7	96.3	69.4	29.7	0.9
ДАП IV	69.2	91.5	87	77	81	4.5	14.4
ТПО + ДАП IV	100	98.3	98	100	99	0.9	0

*Примітка:* Ч – чутливість, С – специфічність, ПЗ+ – позитивне прогностичне значення, ПЗ- – негативне прогностичне значення, ДЕ – діагностична ефективність, ХП – хибно позитивні результати, ХН – хибно негативні результати.

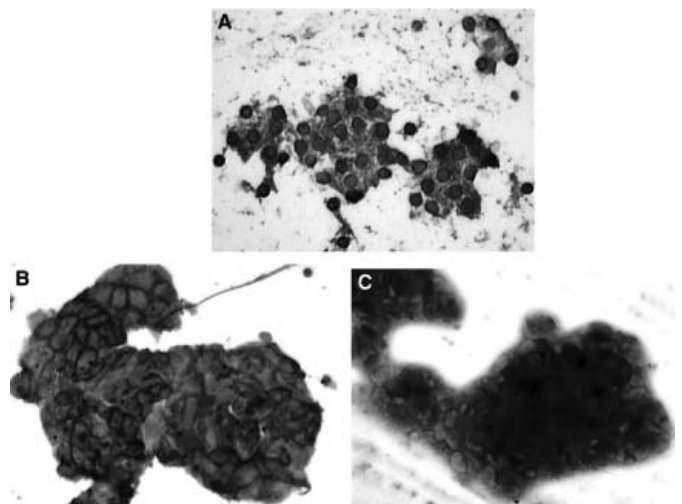
**Папілярний рак (ПР) ЩЗ.** За результатами імуноцитохімічного дослідження активності ТПО із МоАт 47 в усіх випадках ПР ЩЗ клітин із позитивною реакцією було менше від 60%. Цитохімічна активність ДАП IV була позитивною для всіх 28 випадків ПР ЩЗ (>10% маркірованих клітин з індексом реакції 6–12). Активність НВМЕ-1 визначалась в усіх випадках ПР (>50% клітин).

**Фолікулярний рак (ФР) ЩЗ.** Для всіх 24 випадків ФР ЩЗ імуноцитохімічна реакція з ТПО була негативною або виявлялась менше, ніж у 60% клітин. Активність ДАП IV була високою або помірною в 16 із 24 випадків ФР ЩЗ (>40% позитивних клітин, індекс реакції 4–9). У випадку онкоцитарного варіанту ФР цитохімічну реакцію ДАП IV виявлено у невеликій кількості клітин, тому індекс реакції склав 4. В усіх випадках ФР, крім онкоцитарного варіанту, виявлено значну експресію НВМЕ-1 у понад 40% клітин.

Чутливість, специфічність і діагностична цінність імуноцитохімічного дослідження ТПО із МоАт 47 склали 100%; 93,2% і 96,4% відповідно. Позитивна та негативна прогностична цінність даного методу склали 92,8% і 100% відповідно. Для цитохімічного визначення активності ДАП IV чутливість, специфічність і діагностична ефективність склали 78,8%; 89,8% і 84,7% відповідно, а позитивна і негативна прогностична цінність — 87,2% і 82,8% відповідно. Чутливість імуноцитохімічного дослідження НВМЕ-1 склала 98%, його специфічність — 44%, позитивна прогностична цінність — 60,7%, негативне прогностичне

значення — 96,3%, а діагностична ефективність — 69,4%.

З метою підвищення специфічності цитологічного аналізу цитохімічне визначення активності ДАП IV та імуноцитохімічне дослідження ТПО із МоАт 47 ми використовували у комплексі. Отже, 58 випадків із 59 було діагностовано як доброякісні. Серед них у 2 випадках МА було 0% позитивно маркірованих МоАт 47 клітин, проте цитохімічна активність ДАП IV у цих випадках була негативною; в одному випадку фолікулярної пухлини (ФП) виявлено лише 60% позитивно маркірованих МоАт 47 клітин, проте цитохімічна активність ДАП IV була негативною (загальний індекс — 1); п'ять випадків ФП були позитивними із ДАП IV (загальний індекс реакції — 4–9), але у цих випадках понад 80% клітин позитивно прореагували із МоАт 47; лише в одному випадку ФП імуноцитохімічну реакцію з МоАт 47 виявлено у 60% клітин, а також позитивну цитохімічну реакцію з ДАП IV (загальний індекс реакції — 6). В усіх випадках із цитологічним висновком про злоякісність, для яких загальний індекс ДАП IV склав 4–12, а імуноцитохімічну активність ТПО із МоАт 47 визначено менше, ніж у 80% клітин, гістологічне дослідження виявило злоякісний процес. Отже, за умови комбінації імуноцитохімічного дослідження ТПО із МоАт 47 і цитохімічного визначення активності ДАП IV чутливість, специфічність і позитивна прогностична цінність методу склали 100%, 98,3% і 98% відповідно. За результатами імуноцитохімічного дослідження ТПО із МоАт 47,



**Рис. 1.** А – позитивна імуноцитохімічна реакція ТПО із МоАт 47 в аспіраті МА ЩЗ; В – позитивна імуноцитохімічна реакція з НВМЕ-1 в аспіраті ПР ЩЗ; С – позитивна цитохімічна активність ДАП IV в аспіраті ПР ЩЗ.

цитохімічного визначення активності ДАП IV та імуноцитохімічного дослідження з НВМЕ-1, хибно позитивні результати склали 3,6%, 4,5% і 29,7% відповідно. За умови комбінованого застосування імуноцитохімічного визначення ТПО із МоАт 47 і цитохімічного визначення активності ДАП IV хибно позитивні результати мали місце лише в 0,9% випадків.

ТАПБ із подальшим цитологічним аналізом аспіратів досвідченим морфологом має дуже високу чутливість і специфічність. Обмеженнями даного методу є ФП ЩЗ, коли цитологічні ознаки доброякісного та злоякісного процесу дуже схожі [15, 18].

Іншою діагностичною проблемою є застосування сумнівних результатів ТАПБ у визначенні лікувальної тактики для хворих із вузловим зобом. Деякі автори пропонують виконувати тиреоїдектомію лише для хворих із злоякісними висновками ТАПБ [5]. Натомість за такого підходу від 30% до 40% пацієнтів із сумнівними висновками ТАПБ будуть потребувати повторного хірургічного втручання, а 2–5% хворих не отримають лікування взагалі. Якщо тиреоїдектомію виконують лише у випадках злоякісних висновків ТАПБ, специфічність ТАПБ перевищує 95%, але чутливість даного методу знижується до 60–70%. А якщо усім хворим із сумнівними висновками ТАПБ виконувати тиреоїдектомію, то чутливість ТАПБ складе понад 90%, а специфічність буде низькою, оскільки більшість випадків із сумнівними висновками за результатами гістологічного дослідження виявляються доброякісними [2].

У нашому дослідженні показано ефективність застосування імуноцитохімічного дослідження НВМЕ-1, а також комбінації імуноцитохімічного визначення ТПО та цитохімічного дослідження ДАП IV для диференціювання злоякісних і доброякісних пухлин ЩЗ. Визначено високу чутливість методу (92%) для виявлення ПРЩЗ, що узгоджується з даними літератури [11–17].

### ВИСНОВКИ

1. Імуноцитохімічна активність НВМЕ-1 була вираженою у випадках папілярного та фолікулярного раку ЩЗ, проте специфічність даного методу виявилася досить низькою — 44%.

2. Комбіноване застосування імуноцитохімічного визначення активності ТПО із МоАт 47 і цитохімічного визначення активності ДАП IV для цитоло-

гічного аналізу аспіратів вузлів ЩЗ дозволяє досягти найбільшої діагностичної ефективності — 99%.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Aratake Y., Kotani T., Tamura K., Araki Y., Kuribayashi T., Konoe K., Ohtaki S. Dipeptidyl aminopeptidase IV staining of cytologic preparations to distinguish benign from malignant thyroid diseases // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1992. — Vol. 96. — P. 306–310.
2. Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A., Gupta P.K. Diagnosis of 'follicular neoplasm': a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology // *Diagn. Cytopathol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 41–44.
3. Cheung C.C., Ezzat S., Freeman J.L., Rosen I.B., Asa S.L. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *Mod. Pathol.* — 2001. — Vol. 14. — P. 338–342.
4. Christensen L., Blichert-Toft M., Brandt M., Lange M., Sneppen S.B., Ravnsbaek J., Mollerup C.L., Strange L., Jensen F., Kirkegaard J., Hansen H.S., Sorensen S.S., Feldt-Rasmussen U. Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 53. — P. 161–169.
5. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* — 2006. — Vol. 16. — P. 109–142.
6. De Micco C., Carayon P., Conte Devolx B., Denizot A., Henry J. Thyroid peroxidase (TPO) immunocytochemistry as a screening test for malignancy in thyroid cytology: a prospective evaluation in 1620 resected thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 5.
7. De Micco C., Ruf J., Chrestian M., Gros N., Henry J.F., Carayon P. Immunohistochemical study of thyroid peroxidase in normal, hyperplastic and neoplastic human thyroid tissue // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 3036–3041.
8. De Micco C., Vasko V., Garcia S., Zoro P., Denizot A., Henry J. Fineneedle aspiration of thyroid follicular neoplasms: diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47 // *Surgery.* — 1994. — Vol. 116. — P. 1031–1035.
9. De Micco C., Vassko V., Henry J.F. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer // *Surgery.* — 1999. — Vol. 26. — P. 1200–1204.

10. *De Micco C., Zoro P., Garcia S., Skoog L., Tani E., Carayon P., Henry J.F.* Thyroid peroxidase immunodetection as a tool to assist diagnosis of thyroid nodules on fine needle biopsy // *Eur. J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 131. — P. 474–479.
11. *Faroux M.J., Theobald S., Pluot M., Patey M., Menzies D.* Evaluation of the monoclonal antibody anti-thyroperoxidase MoAb47 in the diagnostic decision of cold thyroid nodules by fine-needle aspiration // *Pathol. Res. Pract.* — 1997. — Vol. 193. — P. 705–712.
12. *Ito Y., Yoshida H., Tomoda C., Miya A., Kobayashi K., Matsuzuka F., Kakudo K., Kuma K., Miyauchi A.* HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma // *Anticancer Res.* — 2005. — Vol. 25. — P. 179–182.
13. *Miettinen M., Karkkainen P.* Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumors. Preferential reactivity with malignant tumors // *Virchows Arch.* — 1996. — Vol. 429. — P. 213–219.
14. *Papotti M., Rodriguez J., De Pompa R., Bartolazzi A., Rosai J.* Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential // *Mod. Pathol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 541–546.
15. *Raab S.S., Vrbic C.M., Grzybicki D.M., Sudilovsky D., Balassanian R., Zarbo R.J., Meier F.A.* Errors in thyroid gland fine-needle aspiration // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2006. — Vol. 125. — P. 873–882.
16. *Sack M.J., Astengo-Osuna C., Lin B.T., Battifora H., LiVolsi V.A.* HBME-1 immunostaining in thyroid fine-needle aspirations: a useful marker in the diagnosis of carcinoma // *Mod. Pathol.* — 1997. — Vol. 10. — P. 668–674.
17. *Saggiorato E., De Pompa R., Volante M., Cappia S., Arecco F., Dei Tos A.P., Orlandi F., Papotti M.* Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2005. — Vol. 12. — P. 305–317.
18. *Vasko V., Gaudart J., Allasia C., Savchenko V., Di Cristofaro J., Saji M., Ringel M.D., De Micco C.* Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 779–786.
19. *Zoro P., Vasko V., Garcia S., Pazart L., Aho S., De Micco C.* Marqueurs de malignité dans le cytodagnostic des nodules thyroïdiens. Révélation de l'activité dipeptidyl aminopeptidase IV (DAP IV) // *Ann. Pathol.* — 1996. — Vol. 16. — P. 261–265.

## РЕЗЮМЕ

**Иммуноцитохимическое (HBME-1, ТПО) и цитохимическое (ДАП IV) исследование после ТАПБ узлов щитовидной железы**

**В.Г. Хоперия**

Применение маркеров малигнизации позволяет повысить диагностическую эффективность цитологического анализа узлов щитовидной железы (ЩЖ) после тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ). Предыдущие исследования выявили значительную экспрессию Hectор Battifora мезотелиального антигена 1 (HBME-1) в злокачественных опухолях ЩЖ, в отличие от доброкачественных, как в гистологических препаратах, так и в клеточных блоках. Целью настоящего исследования было не только изучение возможности применения HBME-1, но и сравнение его с комбинированным иммуноцитохимическим исследованием тиреоидной пероксидазы (ТПО) с моноклональными антителами 47 (МоАт 47) и цитохимическим определением активности дипептидил-аминопептидазы IV (ДАП IV) в цитологической диагностике узлов ЩЖ. Исследование проведено на аспиратах узлов ЩЖ 111 пациентов. Диагностическая чувствительность иммуноцитохимического определения ТПО составила 100%, специфичность — 92,8%. Чувствительность цитохимического определения ДАП IV составила 69,2%, а специфичность — 91,5%. Несмотря на высокую чувствительность HBME-1 (98%), специфичность применения данного маркера составила всего 44%. HBME-1 является чувствительным маркером рака ЩЖ. Однако комбинированное применение иммуноцитохимического определения ТПО с МоАт 47 и цитохимического определения ДАП IV позволяет повышать чувствительность без снижения специфичности.

**Ключевые слова:** иммуноцитохимическое определение ТПО, HBME-1, цитохимическое определение активности ДАП IV, маркеры малигнизации, цитологическая диагностика узлов щитовидной железы.

## SUMMARY

**Immunocytochemistry of HBME-1, TPO and cytochemistry study of DAP IV on the FNA thyroid nodules**

**V. Khoperia**

It was reported previously that more precise diagnosis of thyroid cancer could be achieved if, in addition to cytological diagnosis on FNA smears, reliable markers for thyroid malignancy were used. A recent immunohistochemistry study was demonstrated that the antigen recognized by HBME-1 has a stronger expression in malignant than benign thyroid tumors in both surgical and FNA cell blocks. The present study is aimed not only to validate the role of HBME-

1, but rather to establish the combination of the thyroid peroxidase immunocytochemistry with MoAb 47, HBME-1 and DAP IV staining on FNA specimens of thyroid nodule. The analysis was performed on FNA samples from 111 thyroid tumors: The diagnostic sensitivity of TPO staining was 100%, its specificity 92,8%. The sensitivity of DAP IV staining was less for diagnosis of malignancy was 69,2%, its specificity 91,5%. Despite of overall sensitivity 98% of HBME-1, it was

only 44% specific. HBME-1 is a sensitive marker of thyroid carcinoma. However, using of TPO immunostaining and detection of DAP IV activity can be increases the level of sensitivity of thyroid cytology without decreasing its specificity.

**Key words:** immunocytochemistry TPO, HBME-1, cytochemistry DAP IV, markers of malignancy, thyroid cytology.

*Дата надходження до редакції 12.06.2010 р.*