

О.О.Бондаренко¹
І.С.Шпонька²

¹ Дніпропетровське обласне
патологоанатомічне бюро

² Дніпропетровська державна
медична академія.

УДК 616.441-006.6-078.33-091.8

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕТАСТАЗІВ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ ІМУНОМОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи „Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу та маркерів хіміогормонорезистентності” (№ держреєстрації 0101U001002).

Ключові слова: папілярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, імуногістохімічна діагностика, тиреоглобулін, віментин, AE1/AE3, TTF-1.

Надійшла: 23.01.2007

Прийнята: 06.03.2007

Резюме. Визначення імуноморфологічних маркерів раку щитовидної залози в віддалених метастазах без первинно виявленої локалізації є визначальним етапом в диференційній діагностиці зі злоякісними пухлинами інших локалізацій. Найбільшою проблемою в даному випадку є диференційна діагностика метастазів раку легень, раку молочної залози, раку яєчника та раку щитовидної залози, які можуть мати східну морфологічну картину. Серед існуючого спектра маркерів не можна виділити жодного абсолютно тканиноспецифічного. В даному дослідженні робилася спроба визначити найбільш ефективні маркери для такої діагностики, для чого були використані антитіла до тиреоїдного фактору транскрипції (TTF-1), віментину, панцитокератину AE1/AE3 та антитіла до тиреоглобуліну (Tg). В результаті був зроблений висновок, що ні TTF-1, ні віментин з цитокератинами не є тканиноспецифічними маркерами для раку щитовидної залози і раку легень. Визначення в метастазі коекспресії цитокератинів та віментину, не може дати підстав для встановлення діагнозу метастазу раку щитовидної залози. Врешті, вирішальне значення в імуногістохімічній діагностиці метастазів раку щитовидної залози має визначення експресії тиреоглобуліну.

Bondarenko O.O., Shponka I.S. Biological properties of thyroid metastases and their immunomorphological diagnostics.

Summary. The detection of immunomorphological markers of thyroid cancer in metastases of unknown primary localization is a key point in differential diagnostics for the tumor metastases of different origins. The main problem in this case is the differential diagnostics between lung cancer, mammary cancer, ovary cancer and thyroid cancer that may have similar histological picture. There are not absolutely tissue specific markers among the present spectrum. The antibodies to Tg, TTF-1, vimentin and AE1/AE3 have been used in order to define the most effective markers for such diagnostics in this study. We concluded that neither TTF-1 nor vimentin and cytokeratines are appropriate tissue specific markers for thyroid cancer. The detection of co-expression of cytokeratines and vimentin is not able to give grounds to diagnose of thyroid cancer metastasis. As a result, the detection of thyroglobulin expression has a critical importance in immunohistochemical diagnostics of thyroid metastases.

Key words: papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer, immunohistochemistry, Tg, vimentin, AE1/AE3, TTF-1.

Вступ

Віддалені метастази – основна причина смерті при диференційованих формах раку щитовидної залози (РЩЗ). Приблизно 10% пацієнтів з папілярним раком (ПРЩЗ) та близько 25% – з фолікулярним (ФРЩЗ) мають віддалені метастази. Приблизно половина віддалених метастазів діагностується при первинному звертанні (Michie et al., 1987). Віддалені метастази частіше зустрічаються серед пацієнтів з раком із клітин Гюртле-Ашкіназі (35%) і у пацієнтів старше 40 років (Hoie J. et al., 1988). При вивченні характеру віддаленого метастазування було зазначено, що легень піддаються ураженню в 49% випадків, кістки – в 25%, головний мозок та інші локалізації – в 10% випадків. Сполучені ураження легень та кісток виявлені в 15% спостережень (Ванушко В.Э. и соавт., 2005).

З іншого боку постає проблема диференційної діагностики віддалених метастатичних ура-

жень без первинно виявленої локалізації, серед яких також зустрічаються метастази різних гістологічних форм РЩЗ. В деяких випадках, при проведенні гістологічного дослідження з застосуванням стандартних методик, виникають труднощі визначення первинної локалізації пухлин, пов'язані не тільки з морфологічно схожими формами (метастази раку легень, молочної залози, яєчників, щитовидної залози тощо), але й з можливою катаплазією метастатичних клітин. При цьому, не завжди вдається визначити первинну локалізацію пухлини за допомогою інструментальних досліджень, навіть скерувавши клініцистів в можливих напрямках діагностичного пошуку, при наявності первинних мікрокарцином, до того ж, додаткові дослідження спричиняють зайвий брак часу. Також необхідно вказати на існування досить рідких, але складних в морфологічній діагностиці варіантів ПРЩЗ, таких як солідний, світлоклітинний, плоскоклітинний, мукоепідермоїд-

ний, високо- та колоноклітинний, які незалежно від досвіду та кваліфікації патогістолога можуть взагалі спрямувати діагностичний пошук в невірному напрямку. Зрештою, слід враховувати існування папілярних мікрокарцином, клінічна маніфестація яких може початися не лише з дистантних метастазів, а й з метастатичних уражень регіонарних лімфатичних вузлів.

Серед сучасних літературних даних знайдено багато посилань на можливість використання деяких маркерів для диференційної діагностики метастазів РЩЗ. З урахуванням тканинної специфічності та особливості експресії, можна відокремити наступні:

Тіреоглобулін (Tg), який виявляється в нормі в усіх клітинах фолікулярного епітелію ЩЗ. За даними літератури частота Tg-позитивності в раках щитовидної залози залежить від ступеня диференціювання, причому низькодиференційовані раки містять менше Tg, ніж більш диференційовані пухлини. Тіреоглобулінова імунореактивність присутня більш ніж в 95% папілярних і фолікулярних раків. Рідко тіреоглобулінова імунореактивність присутня в нетіреоїдних злоякісних новоутвореннях (Bocker W. et al., 1981).

Широкий спектр антитіл до кератинів реагують з нормальними і гіперплазованими фолікулярними клітинами, фолікулярними клітинами при хронічних тиреоїдитах і всіх типах пухлин, але не можуть вважатися тканинспецифічними маркерами (Mizukami Y. et al., 2000).

Віментін коекспресується з цитокератинами в переважній більшості нормальних залоз і новоутворень ЩЗ. В дослідженнях Miettinen M. і співавт. (1996), віментін виділявся в більш ніж 50% клітин фолікулярних і папілярних пухлин. Коекспресія віментину має місце не тільки в пухлинах щитовидної залози, але й в адренкортикальних раках, пухлинах легень, нирок, рідше – в пухлинах ендометрію та молочної залози. Тому ця особливість коекспресії віментину та цитокератинів може бути застосована в диференційній діагностиці метастазів РЩЗ лише в поєднанні з іншими маркерами.

Тіреоїдний фактор транскрипції (TTF-1) в нормі присутній в ЩЗ, проміжному мозку та легенях. Імунореактивність TTF-1 була продемонстрована в 96% папілярних та 100% фолікулярних раків. В дослідженнях Kaufmann O. і Dietel M. (2000) спостерігалася позитивність в 82% метастатичних раків щитовидної залози. В легенях цей маркер показав себе в 72,5% аденокарцином, 10% плоскоклітинних раків, 26% крупноклітинних раків, в 75% крупноклітинних нейроендокринних раків, 30,5% карциноїдів, 100% атипичних карциноїдів, 94% дрібноклітинних раків і в 100% альвеолярних аденом. Навпаки, лише 2 з 286 аденокарцином нелегенового і нетіреоїдного походження продемонстрували імунореактивність на TTF-1 (Ordones N., 2000).

Таким чином, серед існуючих маркерів біологічних властивостей клітин для дослідження було відібрано тіреоглобулін (Tg), панцитокера-

тин (AE1/AE3), віментін та TTF-1, використання яких може допомогти визначити тіреоїдну природу метастазів.

Мета дослідження – обґрунтувати доцільність імуноморфологічних методів для діагностики метастазів раку щитовидної залози, вивчити особливості експресії тіреоглобуліну, AE1/AE3 віментину та TTF-1 в метастазах РЩЗ.

Матеріали та методи

Ретроспективно був досліджений матеріал 15 пацієнтів (10 жінок, 5 чоловіків) різного віку в діапазоні від 1936 до 1976 р.н., який був отриманий з різних клінічних баз (6 пацієнтів з Кримського клінічного онкодиспансеру, м. Симферополь; 3 – Запорізький обласний клінічний онкодиспансер, м. Запоріжжя; 3 – міська клінічна багатопрофільна лікарня №4, м. Дніпропетровськ; по одному пацієнту з харківського та дніпропетровського онкодиспансеру, та з міської лікарні №2, м. Дніпропетровськ). 9 хворих були з первинно діагностованими одиничними метастазами злоякісної пухлини в лімфатичні вузли (4 – в шийний лімфатичний вузол, 3 – в надключичний, по одному випадку метастазів в пахвовий та паховий лімфатичний вузол), 1 випадок ізольованого ураження легені, 1 випадок ураження легені в поєднанні з множинними двосторонніми метастазами в шийні та надключичні лімфовузли, та 1 випадок метастазу в ліву тім'яно-потиличну долю головного мозку. В якості контрольної групи був використаний матеріал 3 хворих (1 – після тотальної тиреоїдектомії, 2 – після гемітиреоїдектомії з перешийком) з діагнозом раку щитовидної залози, у яких метастази в регіональні лімфатичні вузли та віддалені метастази виявлені не були. У всіх хворих, окрім контрольної групи, після проведеного рутинного гістологічного дослідження був встановлений діагноз метастазів раку залозистої та залозисто-папілярної будови без первинної локалізації. В контрольній групі у хворих були встановлені один папілярний, та два низькодиференційованих фолікулярних РЩЗ.

Для проведення морфологічного дослідження операційний і біопсійний матеріал хворих фіксувався в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації і проводки матеріал, фарбований гематоксилін-еозином піддавався рутинному мікроскопічному дослідженню. Потім, зрізи товщиною 4-5 мкм наносились на предметне скло, попередньо оброблене адгезивним розчином полі-L-лізіна, слідом за чим депарафінізувалися відповідно до прийнятих стандартів. Для демаскування антигенів (HAR) використовувалося нагрівання на водяній бані в 10 мМ цитратному буфері з рН 6,0 (на протязі 30 хвилин після досягнення температури 98°C) або обробка в автоклаві (5 хвилин при температурі 121°C). Як первинні антитіла використовувалися моноклональні антитіла до TTF-1, тіреоглобуліну (Tg), віментину та панцитокератину AE1/AE3 (Dako®). Позитивним контролем в реакціях з тіреоглобуліном та AE1/AE3 були фолікули оточуючої тканини ЩЗ в контрольній групі, для віментину ним була реакція зі

стромальними клітинами. Негативний контроль проводився без використання первинних антитіл.

Подальшу обробку проводили за допомогою системи візуалізації LSAB2, EnVision™ (Dako®) протягом 10 хвилин (з біотинізованими антитілами і стрептавідін-пероксидазним комплексом). Після цього проводили фарбування діамінбензидіном (Dako®). В якості фонових барвників використовували гематоксилін Майєра.

Результати імуногістохімічної реакції оцінювали методом напівкількісного аналізу за легендою: а) кількість забарвлених клітин: „+” – менш ніж 30%, „++” – 30-70%, „+++” – 71-100%; б) інтенсивність забарвлення: „-” – експресія відсутня, „+” – слабка, „++” – помірна, „+++” – сильна. Спостереження проводили на світловому мікроскопі Leica® DMLS.

Результати та їх обговорення

При рутинному вивченні гістологічної картини у досліджуваній групі було зроблене розподілення патоморфологічних діагнозів за існуючими класифікаціями злоякісних пухлин.

В 8 випадках було визначені метастази помі-

рно диференційованого раку залозисто-папілярної будови (1 – в головний мозок, 1 – в легеню, 3 – в шийний лімфовузол, 1 – в надключичний, 1 – в паховий, 1 випадок множинних двосторонніх метастазів в шийні, надключичні лімфовузли та легеню), в 6 з них (в т.ч. в метастазі в головний мозок) були виявлені типові для папілярного раку щитовидної залози ядерні ознаки – борозни та інвагінації нуклеолеми, ацидофільні псевдовключення, „порожня” нуклеоплазма, ці ознаки були відсутні в випадку ураження легені. В чотирьох випадках залозисто-папілярних метастазів папілярні структури переважали, в решті превалювали залозисті структури. З рештою, ще в одному випадку визначена гістологічна картина метастазу світлоклітинного раку папілярної будови в паховому лімфатичному вузлі без жодних ядерних ознак ПРЦЗ.

В 4 спостереженнях було визначено метастази низькодиференційованих аденокарцином. Папілярні структури та ядерні ознаки папілярного раку тут були відсутні (рис.1).

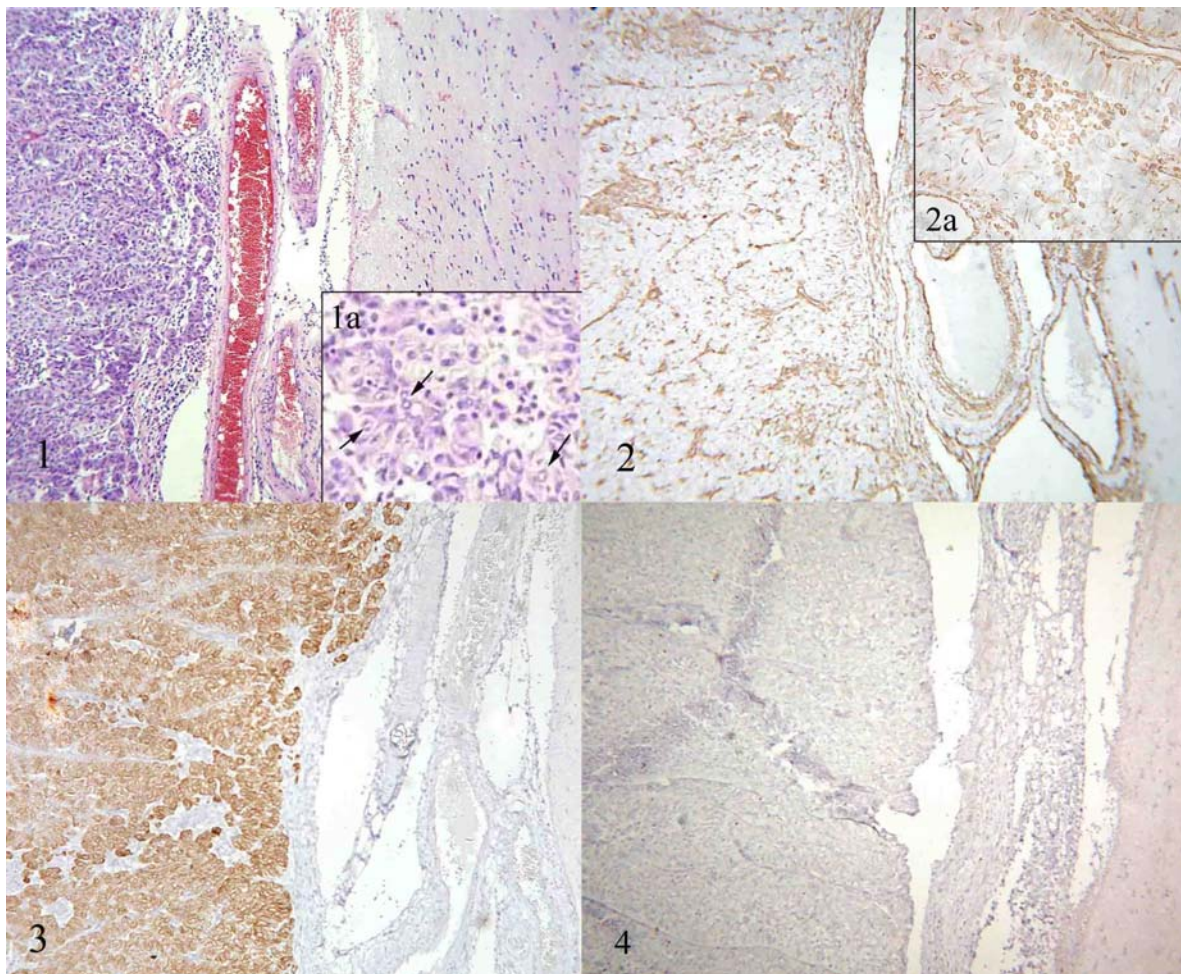


Рис.1. Метастаз папілярної карциноми яєчника в потиличну долю лівої півкулі. 1 – забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 100$; 1a – стрілками позначені „порожні” ядра – характерні ядерні ознаки папілярного раку щитовидної залози, гематоксилін-еозин, $\times 400$; 2 – помірна експресія віментину, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майєра. $\times 100$; 2a – експресія віментину переважає в базальних відділах пухлинних клітин, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майєра. $\times 400$; 3 – виражена експресія AE1/AE3 в метастазі, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майєра. $\times 100$; 4 – відсутність реакції на тіреоглобулін, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майєра. $\times 100$.

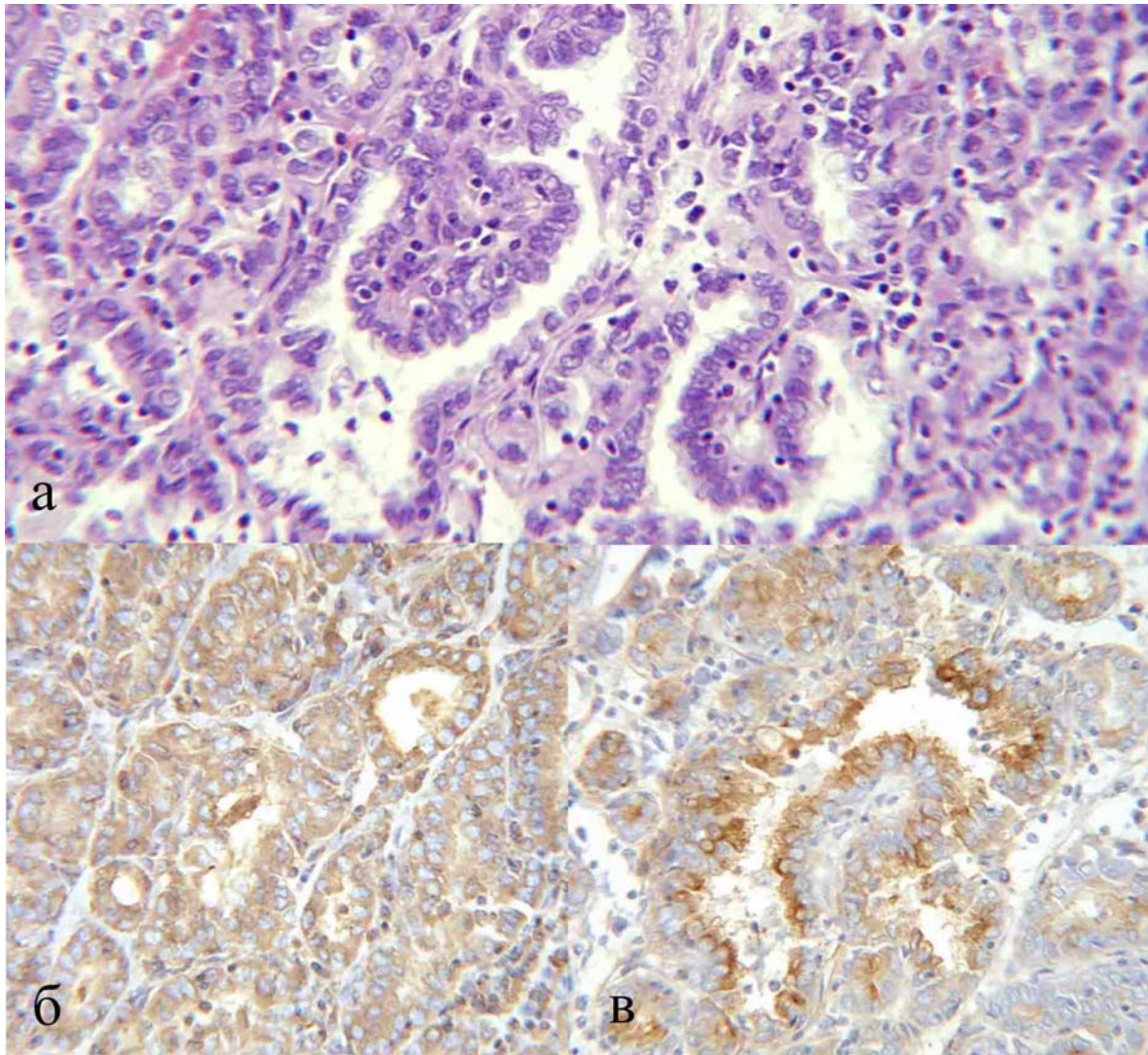


Рис.2. Метастаз папілярного раку щитовидної залози в шийний лімфовузол. а – добре виражені папілярні структури та характерні ядерні ознаки („порожні“ ядра) папілярного раку щитовидної залози, гематоксилін-еозин. $\times 400$; б – помірна експресія тиреоглобуліну в більшості клітин пухлини, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майера. $\times 400$; в – виражена експресія панцитокератину AE1/AE3 в апікальних відділах пухлинних клітин, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майера. $\times 400$.

При дослідженні експресії імуногістохімічних маркерів в групі залозисто-папілярних метастазів (8 випадків) в одному випадку (метастаз в шийний лімфовузол) спостерігалось інтенсивне цитоплазматичне забарвлення більшості пухлинних клітин на тиреоглобулін (рис. 2-б), причому такий же характер експресії спостерігався і на AE1/AE3 (рис. 2-в) навпаки, реакція на віментин була негативною. В трьох випадках було виявлене помірне цитоплазматичне забарвлення на Tg, таке саме на AE1/AE3; в одному з цих трьох випадків (метастаз в надключичний лімфовузол) спостерігалась також помірна реакція на віментин в базальних відділах цитоплазми, в іншому – слабка (метастаз в шийний лімфовузол), а в третьому – реакцію на цей маркер не можна було вважати достовірною (помилковонегативна реакція). В випадку множинного двостороннього ураження шийних, надключичних лімфовузлів та легені було визначене слабе цитоплазматичне фарбування на Tg в більшості пухлинних клітин, з та-

кою ж по інтенсивності реакцією на віментин, та більш вираженою експресією AE1/AE3. Метастаз раку залозисто-папілярної будови у головний мозок був тиреоглобулін-негативним (рис. 1-4), проте з помірною експресією віментину (рис. 1-2,2а) та значною AE1/AE3 (рис. 1-3).

Слід зазначити, що цей випадок, не дивлячись на тиреоглобулін-негативну реакцію, характеризувався наявністю борозен та інвазіяцій нуклеолеми, ацидофільними псевдовключеннями, „порожньою“ нуклеоплазмою, тобто ядерними ознаками ПРЩЗ (рис. 1-1а). Один випадок з ізольованим ураженням легені виявився тиреоглобулін-негативним, в той же час спостерігалась помірна реакція на панцитокератин AE1/AE3. Тут спостерігалась помірна коекспресія віментину в більшості клітин. У випадку метастазу світлоклітинного раку папілярної будови в паховий лімфатичний вузол спостерігалась помірна експресія AE1/AE3, та її відсутність для віментину та тиреоглобуліну. В групі залозисто-папілярних метаста-

зів була виявлена незначна по інтенсивності експресія TTF-1 в 5 випадках (в трьох шийних метастазах, випадку множинного ураження лімфовузлів та легені, а також в ізольованому ураженні легені). Тут спостерігалось фокальне ядерне фарбування в 30-50% пухлинних клітин.

В групі метастазів залозистої будови спостерігався наступний імуноморфологічний профіль: в двох випадках виявилось однаково помірне забарвлення на віментін та AE1/AE3, з них в випадку метастазу в надключичний лімфовузол експресія тиреоглобуліну була помірною в більшості клітин, а в метастазі в пахвовий лімфовузол фона була незначною. Також ці два випадки характеризувались незначним по інтенсивності ядерним забарвленням на TTF-1 в менш ніж 30% метастатичних клітин. В одному випадку спостерігалась виражена експресія TTF-1 (рис. 3-а), реакції на тиреоглобулін (рис. 3-б) та віментін були негативні, а експресія AE1/AE3 виявилась незначною (метастаз в шийний лімфовузол). Ще один випадок з метастазом в надключичний лімфовузол виявився з відсутністю експресії тиреоглобуліну, незначною експресією віментину в одиничних клітинах та помірним забарвленням на AE1/AE3 в більшості клітин. В останньому випадку експресія TTF-1 не була виявлена.

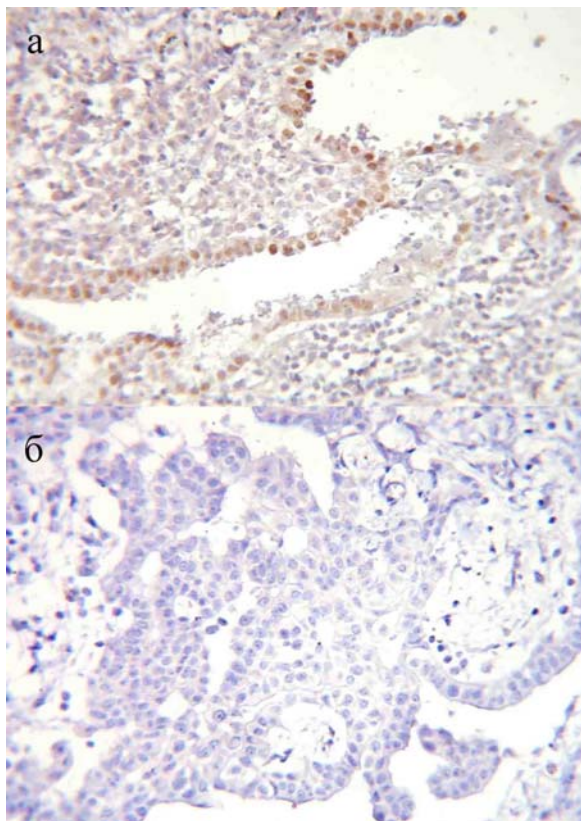


Рис.3. Метастаз помірнодиференційованої аденокарциноми легені в шийний лімфовузол. а – виражена ядерна експресія TTF-1 в пухлинних клітинах, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майера. $\times 400$; б - відсутність експресії тиреоглобуліну, імунопероксидазний метод, фонове фарбування гематоксиліном Майера. $\times 400$.

В контрольній групі виражена експресія Tg спостерігалась лише в випадку папілярного раку, в двох випадках низькодиференційованих фолікулярних карцином вона була помірною. Забарвлення на панцитокератин AE1/AE3 в усіх контрольних випадках було помірне. Реакція на віментін була негативною в одному випадку низькодиференційованого фолікулярного раку, в двох інших спостерігалась незначна фокальна коекспресія в базальних відділах цитоплазми, не більше ніж в 20-30% пухлинних клітин. TTF-1 виявився у всій контрольній групі: в папілярному раці забарвлення було помірним, в фолікулярних – незначним. Кількість забарвлених ядер в пухлинних клітинах становила в межах 40-60%.

Загальна картина отриманих результатів наведена в таблиці 1.

Таким чином, серед досліджуваної групи пацієнтів всі випадки демонстрували експресію цитокератинів, що підтвердило епітеліальний генез цих метастазів. Відсутність експресії тиреоглобуліну в 5 випадках дозволило виключити їх тиреоїдну природу, не зважаючи на ядерні ознаки ПРЦЗ в церебральному метастазі. Серед тиреоглобулін-негативних випадків, пухлина легені та метастаз в шийний лімфовузол експресували TTF-1, що з великою імовірністю говорить про легеневу природу цих уражень. В решті Tg-негативних уражень були встановлені два діагнози метастазів папілярної карциноми яєчника (в т.ч. метастаз в головний мозок) і один метастаз раку легені.

7 метастазів виявились тиреоглобулін-позитивними, в 5 з них спостерігалась, в тій чи іншій мірі, коекспресія віментину і лише в одному випадку не спостерігалась будь-яка експресія TTF-1. Таким чином п'ять Tg-позитивних уражень слід вважати метастазами папілярної, решту – фолікулярної карциноми щитовидної залози.

На підставі отриманих даних можна визначити характерні маркерні профілі в залежності від органогенезу пухлини (таблиця 2).

Висновки

Проведене імуногістохімічне дослідження метастазів раків без виявленої первинної локалізації підтверджує доцільність використання цього методу для визначення органогенезу метастатичних уражень, в даному випадку, метастазів раку щитовидної залози. Вирішальною ланкою в діагностичному пошуку виявилась експресія тиреоглобуліну, яка була присутня в 100% досліджених фолікулярних і папілярних раків, що не суперечить даним інших авторів.

Визначення експресії TTF-1 допомагає звизити діагностичний пошук до диференційної діагностики між РЦЗ та раком легені, при чому відсутність експресії тиреоглобуліну при наявності експресії TTF-1 в пухлині дозволяє з досить великим ступенем імовірності встановити діагноз метастазу раку легені. В дослідженні не було виявлено жодних специфічних ознак експресії віментину для раку щитовидної залози в порівнянні з пухлинами інших локалізацій.

Таблиця 1

Експресія тиреоглобуліну, віментину та панцитокератину АЕ1/АЕ3 в залежності від гістологічної будови та локалізації метастазів

Маркери (кількість клітин / інтенсив- ність)	Залозисто-папілярна будова								Залозиста будова			
	ШЛ	ШЛ	ШЛ	НЛ	ММ	ГМ	Л	ПЛ	ШЛ	НЛ	НЛ	ПХЛ
Tg	+++/ +++	+++/ ++	+++/ ++	++/ ++	++/ +	-	-	-	-	-	++/ ++	++/ +
Віментин	-	+/+	-*	++/ ++	+/+	++/ ++	++/ ++	-	-	++/ +	++/ ++	++/ ++
АЕ1/АЕ3	+++/ +++	+++/ ++	+++/ ++	+++/ ++	++/ ++	+++/ +++	+++/ ++	++/ ++	++/ +	++/ ++	++/ ++	++/ ++
TTF-1	+/+	++/ +	++/+	-	++/ +	-	+/+	-	+/+	-	+/+	+/+

* – помилковонегативна реакція

Скорочення: ШЛ – шийний лімфовузол, НЛ – надключичний лімфовузол, ПХЛ – паховий лімфовузол, ПЛ – паховий лімфовузол, Л – легені, ГМ – головний мозок, ММ – множинні метастази.

Таблиця 2

Імуногістохімічний профіль пухлин в залежності від їх органогенезу

Маркери	ПРЦЗ	ФРЦЗ	Рак легені	Рак яєчника
Tg	+	+	-	-
АЕ1/АЕ3	+	+	+	+
віментин	±	+	±	±
TTF-1	±	+	±	-
Випадків	5	2	3	2

Досить специфічні, щодо первинної локалізації, ядерні ознаки папілярних раків щитовидної залози втрачають свою цінність у віддалених метастазах, що зайвий раз підтверджує необхідність застосування імуноморфологічних методів в діагностиці метастазів раку щитовидної залози.

Перспективи подальших розробок

В проведеному дослідженні було визначено, що вирішальним маркером в диференційній діагностиці раку щитовидної залози є тиреоглобулін.

Однак, в отриманих результатах рівень експресії варіював від помірної фокальної експресії окремих клітин до вираженого забарвлення всіх пухлинних клітин. Тому для подальшої розробки існує перспектива вивчення рівня та характеру експресії тиреоглобуліну в залежності від ступеню гістологічної диференціювання, наявності інвазійного росту, регіонарних та віддалених метастазів, і, таким чином, використання цього маркера в прогнозуванні перебігу раків щитовидної залози.

Літературні джерела

Рак щитовидної залози / Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С., Гарбузов П. И., Фадеев В. В. // Пробл. эндокр.- 2005.- Т.51, №4.- С.43-52.

Bocker W., Dralle H., Dorn G. Thyroglobulin: An immunohistochemical marker in thyroid disease. In: DeLellis RA, ed. Diagnostic Immunohistochemistry // New York: Masson.- 1981.- Vol.31.- P.37-60.

Cerebral metastases from occult papillary carcinoma of the thyroid / Michie H., O'Bryan-Tear C., Marsh H., Glazer G. // Br. J. Surg.- 1987.- Vol.74.- P.639-647.

Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients / Hoie J., Stenwig A., Kullmann G., Lindegaard M. // Cancer.- 1988.- Vol.61.- P.1-6.

Kauffman O., Dietel M. Thyroid transcription

factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large-cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B // Histopathology.- 2000.- Vol.13.- P.238-242.

Miettinen M., Karkkainen P. Differential HBME-1 immunostaining in benign vs. malignant thyroid tissue is helpful in the diagnosis of the thyroid tumors // Mod. Pathol.- 1996.- Vol.5.- P.50-61.

Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes / Mizukami Y., Noguchi M., Michigishi T. et al. // Histopathology.- 2000.- Vol. 55.- P.243-250.

Ordenez N. Thyroid transcription factor 1 is a marker of lung and thyroid carcinomas // Adv. Anat. Pathol.- 2000.- Vol.7.- P.123-127.

Бондаренко А.А., Шпонька И.С. Биологические свойства метастазов рака щитовидной железы и их иммуноморфологическая диагностика.

Резюме. Определение иммуноморфологических маркеров рака щитовидной железы в удаленных метастазах без первично выявленной локализации является определяющим этапом в дифференциальной диагностике со злокачественными опухолями других локализаций. Наибольшей проблемой в данном случае является дифференциальная диагностика метастазов рака легкого, рака молочной железы, рака яичника и рака щитовидной железы, которые могут иметь сходную морфологическую картину. Среди существующего спектра маркеров нельзя выделить ни одного абсолютно тканеспецифического. В данном исследовании делалась попытка определить наиболее эффективные маркеры для такой диагностики, для чего были использованы антитела к тиреоидному фактору транскрипции (ТТФ-1), виментину, панци-токератину АЕ1/АЕ3 и к тиреоглобулину (Тg). В результате был сделан вывод, что ни ТТФ-1, ни виментин с цитокератинами не являются тканеспецифическими маркерами для рака щитовидной железы. Определение в метастазе коэкспрессии цитокератинов и виментина, не может дать оснований для постановки диагноза тиреоидного метастаза. В итоге, решающее значение в иммуногистохимической диагностике метастазов рака щитовидной железы имеет определение экспрессии тиреоглобулина.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, иммуногистохимическая диагностика, тиреоглобулин, виментин, АЕ1/АЕ3, ТТФ-1.