

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88>
УДК: 616.441-006.6:616-076.5:[546.15:615.849.2]



Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності

Зелінська Г.В.¹, ORCID: 0000-0002-4320-6901, e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
Коваленко А.Є.¹, ORCID: 0000-0003-0326-6421, e-mail: ae@kovalenko.com.ua
Остафійчук М.В.¹, ORCID: 0000-0002-0446-051X, e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
Кваченюк А.М.¹, ORCID: 0000-0001-6886-3804, e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
Устименко А.Я.¹, ORCID: 0000-0001-9220-7612, e-mail: anna.ustym@gmail.com
Кулініченко Г.М.¹, ORCID: 0000-0002-1878-3969, e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
Гулеватий С.В.¹, ORCID: 0000-0002-2382-2950, e-mail: sergey.gulewaty@yandex.ua
Белоусова Н.Б.², ORCID: 0000-0002-9656-2942, e-mail: bnnb@ukr.net

¹Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Інститут міжнародних відносин Київського Національного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України, Київ, Україна

Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance

Zelinskaya G.V.¹, ORCID: 0000-0002-4320-6901, e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
Kovalenko A.E.¹, ORCID: 0000-0003-0326-6421, e-mail: ae@kovalenko.com.ua
Ostafiichuk M.V.¹, ORCID: 0000-0002-0446-051X, e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
Kvachenyuk A.M.¹, ORCID: 0000-0001-6886-3804, e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
Ustymenko G.Ya.¹, ORCID: 0000-0001-9220-7612, e-mail: anna.ustym@gmail.com
Kulynychenko G.M.¹, ORCID: 0000-0002-1878-3969, e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
Gulevatyi S.V.¹, ORCID: 0000-0002-2382-2950, e-mail: sergey.gulewaty@yandex.ua
Bielousova N.B.², ORCID: 0000-0002-9656-2942, e-mail: bnnb@ukr.net

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Institute international relations Taras Shevchenko National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

папілярна карцинома, щитоподібна залоза, цитологічні ознаки, радіоїодорезистентні метастази, оксифільні зміни, кістозні зміни.

Для кореспонденції:

Зелінська Ганна Володимирівна
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», лабораторія функціональної та ультразвукової діагностики, група цитологічної діагностики; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна; e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net

© Зелінська Г.В., Коваленко А.Є., Остафійчук М.В., Кваченюк А.М., Устименко А.Я., Кулініченко Г.М., Гулеватий С.В., Белоусова Н.Б., 2021

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблемою діагностики та лікування папілярного раку (ПР) щитоподібної залози (ЩЗ) є радіоїодорезистентні метастази (РІРМ), для яких радіоїодотерапія (РІТ) неефективна. Актуальним питанням є можливість раннього прогнозування та вчасної діагностики РІРМ на основі виявлення цитоморфологічних особливостей ПР ЩЗ та його метастазів, які корелюють із розвитком радіоїодорезистентності.

Мета роботи – виявлення цитоморфологічних особливостей первинного ПР ЩЗ та його метастазів у пацієнтів, які згодом показали стійкість до терапії ¹³¹I, порівняно з контрольною групою пацієнтів, які досягли позитивного ефекту терапії ¹³¹I.

Матеріали та методи. Проведено порівняльний аналіз морфологічних ознак в гістологічних висновках та дослідження цитологічних характеристик в матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) первинних ПР ЩЗ та їх первинних метастазів, а також РІРМ дослідної та контрольної груп пацієнтів. Дослідну групу склали 152 пацієнти, де всі показали резистентність до РІТ; контрольну – 161 пацієнт, які досягли позитивного ефекту РІТ. Статистично опрацьовували в Statistica 12.

Результати та їх обговорення. Показано, що частота фолікулярних структур у матеріалі первинних ПР ЩЗ пацієнтів з позитивним ефектом РІТ вірогідно вище, а некротичних змін – вірогідно нижче, ніж у пацієнтів з розвитком РІРМ ($p < 0,05$ за критерієм χ^2). Частота фолікулярних структур у гістологічному та пункційному матеріалі первинних метастазів пацієнтів з позитивним ефектом РІТ вірогідно вище, а оксифільних змін вірогідно нижче, ніж у пацієнтів з розвитком РІРМ ($p < 0,05$ за критерієм χ^2). Оксифільні зміни відзначено вірогідно частіше у групі РІРМ в порівнянні з первинними метастазами контрольної групи ($p = 0,03$). Доказано, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РІРМ в порівнянні з первинними метастазами пацієнтів контрольної та дослідної груп ($p < 0,05$).

Висновки. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному та гістологічному матеріалі метастазів ПР ЩЗ в якості прогностичних факторів радіоїодорезистентності ПР ЩЗ. Наявність фолікулярних структур у матеріалі первинних ПР та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РІТ.

Для цитування:

Зелінська Г.В., Коваленко А.С., Остафійчук М.В., Кваченюк А.М., Устименко Г.Я., Кулініченко Г.М., Гулеватий С.В., Белоусова Н.Б. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29. № 3. С. 76–88. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88>

Key words:

papillary cancer, thyroid, radioiodine resistant metastases, cytological signs, oxyphilic changes, cystic changes

For correspondence:

Zelinskaya Ganna Volodymyrivna
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of functional and ultrasound diagnostics, cytological diagnostics group;
69, Vishgorodskaya Str., Kyiv, Ukraine;
e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net

© Zelinskaya G.V., Kovalenko A.E., Ostafichuk M.V., Kvachenyuk A.M., Ustyimenko G.Ya., Kulynychenko G.M., Gulevatyi S.V., Bielousova N.B., 2021

ABSTRACT

Background. The problem of diagnosis and treatment of papillary thyroid cancer (PTC) are radioiodine resistant metastases (RIRM). An urgent issue is the possibility of their early prediction and diagnosis based on the detection of cytomorphological features of the PTC and its metastases, which correlate with the development of radioiodine (RI) resistance.

Purpose – detection of cytomorphological features of primary PTC and its metastases in patients who subsequently showed resistance to ^{131}I therapy, compared with the control group of patients who achieved a positive effect of ^{131}I therapy.

Materials and Methods. A comparative analysis of morphological features in histological conclusions and the study of cytological characteristics in the fine-needle aspiration (FNA) smears of primary PTC and their primary metastases, as well RIRM of experimental and control groups of patients were conducted. The experimental group consisted of 152 patients who showed resistance to RI therapy, the control group – 161 patients who achieved a positive effect of RI therapy. Statistical processing was done in Statistica 12.

Results and discussion. It is shown that the frequency of follicular structures in the material of primary PTC of patients with a positive effect of ^{131}I therapy is significantly higher, and the frequency of necrotic changes is significantly lower than in patients with the development of RIRM ($p < 0.05$ by criterion χ^2). The frequency of follicular structures in the histological material and FNA smears of primary metastases of patients with a positive effect of ^{131}I therapy is significantly higher, and oxyphilic changes are significantly lower than in patients with the development of RIRM ($p < 0.05$ by criterion χ^2). Oxyphilic changes were observed significantly more often in the RIRM compared with primary metastases of the control group ($p = 0.03$). It was proved that cystic changes are significantly more common in FNA smears and histological material of RIRM in comparison with primary metastases of experimental and control groups of patients ($p < 0.05$).

Conclusions. The use of the presence of oxyphilic and cystic changes in the FNA smears and histological material of metastases of the PTC as prognostic factors of RI resistance is proposed. The presence of follicular structures in the materials of primary PTC and metastases can be a prognostic factor of effective RI therapy.

For citation:

Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafichuk MV, Kvachenyuk AM, Ustyimenko GYa, Kulynychenko GM, Gulevatyi SV, Bielousova NB. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(3):76–88. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2021.76-88>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)», номер державної реєстрації: 0120U100645, шифр теми: НАМН.533, прикладна, термін виконання: 2020–2022 рр., керівники – директор Інституту, доктор медичних наук, професор Тронько М.Д., доктор медичних наук, професор Кваченюк А.М.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» which is «Improvement of methods for diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes)» (state registration number: 0120U100645, research project code: NAMS.533, applied, period for performance: 2020–2022, led by Director the Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor M.D. Tronko, Doctor of Medical Sciences, Professor A.M. Kvachenyuk).

ВСТУП

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) та його метастазів є використання радіоїодотерапії (РІТ), або терапії за допомогою ^{131}I – специфічного вискоєфективного таргентного методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення радіоїоду (РІ) [1–4]. Але, в ряді випадків (4–20%), у пацієнтів з диференційованою тиреоїдною карциномою, на тлі проведеної тиреоїдектомії та РІТ розвиваються радіо-

INTRODUCTION

The key to successful treatment of differentiated thyroid cancer and its metastases is the use of radioiodine therapy (RIT), or therapy with highly effective targeted method of treatment with Iodine-131 (^{131}I), based on the unique ability of thyroid cells to accumulate radioiodine [1–4]. However, in a number of cases (4–20%) thyroid carcinoma patients with differentiated thyroid cancer develop radioiodine-resistant metastases (RIRM) that lose their ability to accumulate radioiodine which makes RIT ineffective [5–8].

йодорезистентні метастази (РІРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції РІ та РІТ для них стає неефективною [5–8]. 5-річне безрецидивне виживання хворих з радіойодорезистентною хворобою складає 66%, а 10-річне – не перевищує 10% [9]. За результатами різних досліджень, середня тривалість життя пацієнтів з радіойодорезистентним раком ЩЗ знижується до 2,5–3,5 років з моменту встановлення діагнозу [10, 11].

При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на тиреоїдний рак суттєво погіршуються. Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РІРМ ПР ЩЗ. На усіх етапах лікування пацієнтів з високодиференційованим раком ЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентності до РІТ з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Крім того, за останнє десятиріччя значно розширилися показання до органозберігальних операцій при стадіях $T_{1-2}N_0M_0$ папілярного раку (ПР) ЩЗ, тому раннє прогнозування радіойодорезистентності пухлин може вплинути на тактику оперативного втручання [3]. Важливо проводити прогнозування радіойодорезистентності вже на передопераційному етапі на основі цитоморфологічних методів.

Існують суперечливі літературні дані щодо кореляції деяких морфологічних показників із радіойодорезистентністю. Літературні дані свідчать, що такі патоморфологічні характеристики, як некротичні зміни, солідна архітектура пухлин, оксифільно-клітинна метаплазія, корелюють із радіойодорезистентністю, що є наслідком зниження диференціювання клітин метастатичних осередків [12–14].

Порушення молекулярно-біологічних, фізичних і генетичних механізмів акумуляції РІ тиреоцитами є підґрунтям розвитку процесу радіойодорезистентності ПР ЩЗ [15, 16]. Дослідження молекулярного профілю РІРМ показало, що однією з причин втрати чутливості тиреоїдних пухлин до радіойоду є генетичні порушення, зокрема мутація гена $BRAF^{V600E}$ [17–19]. Експресію NIS (натрій-йод-симпортера) вважають важливою передумовою накопичення радіойоду та ефективності РІТ [20, 21].

Таким чином, РІРМ є актуальною проблемою в діагностиці та лікуванні ПР ЩЗ, про що свідчать літературні дані. Досі залишаються невирішеними дискусійні клінічні питання прогнозу і раннього виявлення радіойодорезистентності ПР ЩЗ. Не знайдено літературних даних щодо дослідження цитоморфологічних особливостей РІРМ, та тканин ПР ЩЗ і їх первинних метастазів у пацієнтів з розвитком радіойодорезистентності в порівнянні з ПР з позитивною відповіддю на РІТ, що може бути елементом раннього прогнозування радіойодорезистентності.

Мета роботи – виявлення цитоморфологічних особливостей первинного папілярного раку (ППР) ЩЗ та його метастазів пацієнтів, які згодом показали стійкість до терапії ^{131}I , порівняно з контрольною групою пацієнтів, які досягли позитивного ефекту терапії ^{131}I .

The 5-year survival rate of patients with radioiodine resistant disease is 66%, and the 10-year survival rate does not exceed 10% [9]. According to various studies, the average life expectancy of patients with radioiodine-resistant thyroid cancer decreases to 2.5–3.5 years from the moment of diagnosis [10, 11].

Late detection of metastases is known to drastically worsen the survival rate of thyroid cancer patients. That is why the prognosis, adequate diagnosis and treatment of RIRM of papillary thyroid cancer (PTC) remain topical. At all stages of treatment of patients with high-differentiated thyroid cancer, it is necessary to take into account the likelihood of development of resistance to RIT for the purpose of complete correction of the therapeutic program. Moreover, indications for organ-preserving surgeries at $T_{1-2}N_0M_0$ of PTC have significantly increased over the last decade, so early prediction of radiation resistance of tumors can influence the tactics of surgical treatment [3]. It is important to prognose radioiodine resistance as early as the pre-surgery stage on the basis of cytomorphological methods.

There are excessive literature data regarding correlation of some morphological indicators with radioiodine resistance. According to a number of authors, such pathomorphological aspects as necrotic changes, solid tumor architecture, oxyphil cell metaplasia correlate with radioiodine-resistance resulting in decreased differentiation of the metastatic focus cells [12–14].

The disturbance of molecular-biological, physical and genetic mechanisms of RI accumulation by thyrocytes is the basis for the development of radioiodine resistance process of the thyroid gland [15, 16]. The study of the molecular profile of RIRM has shown that one of the reasons for the loss of sensitivity of thyroid tumors to radioiodine is genetic disorders, especially a mutation in the $BRAF^{V600E}$ gene [17–19]. The expression of NIS (Sodium/Iodide Symporter) is considered to be an important prerequisite for the accumulation of radioiodine and the efficacy of RIT [20, 21].

Thus, the current scientific literature indicates that RIRM is an urgent problem in the diagnosis and treatment of PTC. Up to the present time, the discursive clinical questions of prognosis and early detection of radiation resistance in PTC remain unresolved. The existing literature data on correlation of some histological features of thyroid carcinomas with their aggressive behavior did not provide a clear idea of cytomorphological features of PTC in patients with RIRM. No literature data were found on the study of cytomorphological features of RIRM, PTC tissues and their primary metastases of patients with the development of radiation resistance in comparison with PTC with positive response to RIT, which can be an element of early prognosis of radiation resistance, have not been found.

Objective – to identify the cytomorphological features of primary papillary thyroid cancer (PPTC) and its metastases in patients who later showed resistance to ^{131}I therapy, compared with the control group of patients who achieved a positive effect of ^{131}I therapy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використано матеріал ППР ЩЗ та їх метастазів, отриманий від пацієнтів віком від 13 до 81 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радіойодотерапію в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

MATERIALS AND METHODS

The work has been based on the material of PPTC and its metastases received from the patients aged 13 to 81 who were examined, underwent surgical treatment and radiotherapy at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National

Національної академії медичних наук України» за період від 1996 до 2021 рр.

Етичні твердження

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (протокол №198-КЕ від 16.06.2014).

Протокол, який застосовували для лікування пацієнтів з гістологічно підтвердженим диференційованим раком ЩЗ, передбачає виконання тонкоігольової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) з цитологічним дослідженням новоутворень ЩЗ та їх метастазів, радикальної тиреоїдектомії з лімфодисекцією, поопераційної РІТ через 4–6 тижнів і супресивну гормональну терапію L-тироксинам (2,5 мкг/кг). Перед початком лікування пацієнтів РІ проводили ряд лабораторних та інструментальних досліджень: оцінювали гемограму, визначали рівень ТТГ і кальцію в сироватці периферичної крові; проводили УЗД, рентгенографію легень, комп'ютерну томографію (за наявності метастазів у легенях). Терапевтична доза РІ розраховується на підставі 24-годинного тесту накопичення РІ залишковою тканиною і становить для дорослих від 2,6 до 4 ГБк/кг, для дітей – 25–50 МБк/кг (за наявності метастазів – 100 МБк/кг). Якщо показник тесту накопичення РІ складає понад 20% накопичення, розглядається необхідність повторної операції. На 2–3-й день після приймання РІ призначали гормони ЩЗ, на 5–7-й день після приймання РІ проводили скінтиграфію всього тіла з метою виявлення залишкових активностей.

До дослідження включено 313 пацієнтів, які відповідали таким критеріям:

- всі пацієнти отримали первинну терапію диференційованого ПР ЩЗ, включно тотальну тиреоїдектомію з/або без дисекції лімфовузлів шиї з проведенням подальшої терапії ^{131}I та супресивної гормональної терапії;
- до **дослідної групи** включено 152 пацієнта з РІРМ, які представлені одним або більше метастатичними лімфовузлами шиї, які не акумулювали ^{131}I після доведеного безрецидивного періоду (діагностичне сканування ^{131}I , ультразвукове дослідження шиї, рівень тиреоглобуліну $<0,20$ нг/мл), за умови аблятивної РІТ терапевтичною дозою 3,7 ГБк (100 мКи). Всі метастатичні лімфовузли були пропунктовані за допомогою ТАПБ та досліджені цитологічно. Наявність метастатичного ураження в усіх випадках підтверджена гістологічно;
- **контрольна група** порівняння представлена 161 пацієнтом, які мали позитивний ефект в результаті лікування метастазів ^{131}I , коли доведений безрецидивний період (оцінка лікування: діагностичне ^{131}I сканування, ультрасонографія шиї, рівень тиреоглобуліну $<0,20$ нг/мл);
- **первинні метастази** (ПМ) – регіонарні метастази ПР ЩЗ, виявлені під час постановки діагнозу (всі вони пропунктовані за допомогою ТАПБ та досліджені цитологічно перед проведенням хірургічного

Academy of Medical Sciences of Ukraine» within the period from 1996 to 2021.

Ethical Validations

The research was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association on Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964–2008). Directive 86/609 of the European Partnership on the participation of people in medical and biological research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 690 of 23.09.2009. Patients gave their informed consent to participate in the investigation, which was accepted by the Biomedical Committee of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (Record No 198 – KE from 16.06.2014).

The protocol used for the treatment of patients with histologically confirmed differentiated thyroid cancer includes fine-needle aspiration biopsies (FNAB) with cytologic examination of newly formed thyroid tumors and their metastases, radical thyroidectomy with lymph dissection, postoperative RIT in 4–6 months, and suppressive hormone therapy with L-thyroxine (2.5 mcg/kg). Before the start of treatment, patients underwent a number of laboratory examinations: hemogram, TSH and calcium levels in the peripheral blood corpuscles were assessed; ultrasonic examination, lung X-ray, and computer tomography (in case of lung metastases) were performed. The therapeutic dose of RI is estimated on the basis of 24-hour test of RI accumulation in the residual tissue, and for adults is 2,6 GBq/kg to 4 GBq/kg, for children – 25–50 MBq/kg (in case of metastases – 100 MBq/kg). If the RI accumulation test is more than 20% accumulation, the need for repeated surgery is considered. On the 2–3rd day after the RI was taken, thyroid hormones were administered, and on the 5th–7th day after the RI was taken, whole-body scintigraphy was performed to detect residual activity.

The study included 313 patients who met the following criteria:

- All patients received primary therapy for differentiated PTC, including total thyroidectomy with or without lymph node dissection and follow-up therapy with ^{131}I and suppressive hormonal therapy;
- The study group included 151 patients with RIRM, represented by one or more metastatic lymph nodes in the neck, who had not accumulated ^{131}I after an extended recurrence-free period (diagnostic ^{131}I scan, ultrasound examination of the neck, thyroglobulin level <0.20 ng/ml), given ablative RIT with a therapeutic dose of 3.7 GBq (100 mCi). All metastatic lymph nodes were punctured by FNAB and cytologically examined. The presence of metastatic lesions in all cases was confirmed histologically;
- The control group is represented by 162 patients who had a positive effect as a result of ^{131}I metastasis treatment when the recurrence-free period was completed (evaluation of treatment: diagnostic ^{131}I scan, ultrasonography, thyroglobulin level <0.20 ng/ml);
- Primary metastases (PM) – regenerative metastases of PTC detected at the time of diagnosis (all of them were punctured by FNAB and examined cytologically before surgical treatment). The study group included 78 PM and the control group – 136 PM;
- monitoring of patients for at least 6 months.

A retrospective comparative analysis of morphological signs in the histological findings and examination of

лікування). У хворих дослідної групи налічувалось 78 ПМ, у пацієнтів контрольної – 136 ПМ;

– моніторинг пацієнтів принаймні 6 місяців.

Проведено ретроспективний порівняльний аналіз морфологічних ознак в гістологічних висновках та дослідження цитологічних характеристик в матеріалі ТАПБ первинних папілярних раків ЩЗ, матеріалі ПМ, а також в матеріалі РІРМ дослідної та контрольної груп пацієнтів. Загальна характеристика матеріалу досліджень представлена в таблиці 1.

cytological characteristics in the FNAB material of primary PTC and primary metastases was performed, as well as in the material of radioiodine-resistant metastases (RIRM) of the study and control groups of patients. The general characteristic of the study material is presented in Table 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика матеріалу дослідження, n (%)
Table 1. General characteristics of the material, n (%)

Показник Indicator	Папілярні карциноми ЩЗ Papillary thyroid carcinomas		Первинні метастази Primary metastases		РІРМ RIRM
	Дослідна група The study group	Контрольна група The control group	Дослідна група The study group	Контрольна група The control group	
Кількість пацієнтів, n Number of patients, n	152	161	78	136	152
Вік, роки/Age, years	42,02±15,5	28,21±11,8	41,02±11,6	27,65±11,6	42,02±15,5
Жінки, n (%) / Women, n (%)	119 (78,3)	100 (62,2)	64 (82,05)	78 (57,35)	119 (78,3)
Чоловіки, n (%) / Men, n (%)	33 (21,7)	61 (37,8)	14 (17,95)	58 (42,65)	33 (21,7)
Активність РІ, ГБк Activity of radioiodine, Gbq	6,16±3,5	4,89±1,88			

Цитологічні дослідження виконували в матеріалі пунктатів ПР ЩЗ та їх метастазів, які отримували при проведенні ТАПБ. Пункційний матеріал висушували і фіксували метанолом протягом 5 хв та забарвлювали впродовж 30 хв за допомогою методу Романовського-Гімзе, після чого цитологічні характеристики пунктатів оцінювали за допомогою мікроскопа Olympus CX41 (Olympus Corporation, Japan). Пунктати вважали інформативними за наявності 6–9 груп незруйнованих клітин фолікулярного епітелію на кожному з 3–4 скелець з кожного пропунктованого новоутворення.

Результати, отримані впродовж дослідження, обробляли за допомогою методів варіаційної статистики. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 12 StatSoft. Порівняння частотних якісних характеристик між групами проводилося з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

Cytological investigations were carried out in the FNA (Fine Needle Aspiration) smears of the PTC and its metastases obtained by FNAB, which were air-dried and stabilized with methanol for 5 minutes and stained for 30 minutes by Romanowsky's-Giemza method. After that the cytological characteristics of the specimens were evaluated using an Olympus CX41 microscope (Olympus Corporation, Japan). The FNA smears with less than 6–9 groups of thyroid cells in each slice were considered informative. No less than 3–4 slices were obtained from each punctured new growth.

The results obtained in the course of the study were processed using the methods of variation statistics. The calculations were performed using Statistica 12 StatSoft. Frequency qualitative characteristics between the studied groups were compared using the Xi-square criterion (χ^2). Differences in the results were considered to be significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Дані літератури щодо залежності агресивної поведінки ПР ЩЗ від таких гістологічних характеристик, як метапластичні, некротичні зміни, наявність солідної архітектури пухлин на момент діагностування ПР ЩЗ не дають чіткого уявлення про асоціацію цитоморфологічних особливостей цих карцином із розвитком РІРМ [12–14, 22]. Тому в даній роботі проведено порівняльний аналіз частоти некротичних змін (НЗ), оксифільних змін (ОЗ) і фолікулярних структур (ФС) у гістологічному та пункційному матеріалі первинних ПР ЩЗ дослідної групи пацієнтів – з появою РІРМ та контрольної – з позитивним ефектом РІТ, а також аналіз частоти ФС, ОЗ та кістозних змін (КЗ) в матеріалі первинних та радіоїодорезистентних метастазів. Проведений аналіз цитоморфологічних характеристик ПР ЩЗ та їх метастазів залежно від ефекту РІТ дозволив виявити деякі особливості, що були асоційовані з їх радіоїодорезистентністю.

There are contradictory literary data on the dependence of aggressive behavior of PTC on such histological factors as necrotic, oxyphilic changes, presence of extrathyroidal dissemination, vascular invasion, solid structure of tumors at the time of PTC diagnosis, but there is no clear idea about the association of cytomorphological features of these carcinomas with development of RIRM [12–14, 22]. Therefore, this work performed a comparative analysis of the frequency of necrotic changes (NC), oxyphilic changes (OC) and follicular structures (FS) in histological and FNA smears of primary PTC of the study group of patients with RIRM and control group – with the positive effect of RIT, as well as an analysis of the frequency of FS, OC and cystic changes (CC) in the material of primary and radioiodine-resistant metastases. The analysis of cytomorphological characteristics of PTC and its metastases depending on the RIT effect allowed us to reveal some peculiarities that were associated with their radioiodine resistance.

Показано, що ФС відзначаються вірогідно частіше в гістологічних висновках ППР ЩЗ пацієнтів контрольної групи (86 із 161), ніж у пацієнтів з розвитком РЙРМ (47 із 152) ($p=0,001$ за критерієм χ^2). Доведено, що частота ФС вірогідно вище в групі первинних метастазів контрольної групи (49 із 136) в порівнянні з групою пацієнтів із розвитком РЙРМ (16 із 78) ($p=0,017$). До того ж, відсутня вірогідна різниця між частотою ФС у групі ПМ та РЙРМ пацієнтів дослідної групи ($p=0,37$). Слід зазначити, що частота реєстрації ФС у гістологічному матеріалі відповідає такій в їх пункційному матеріалі (рис. 1).

Оксифільні зміни відзначено в матеріалі ППР ЩЗ у 52 з 152 пацієнтів із РЙРМ, та у 30 із 161 пацієнта ППР ЩЗ контрольної групи. Не було виявлено значущої різниці в частоті ОЗ між ППР ЩЗ пацієнтів цих груп ($p = 0,5$). Слід відмітити, що ОЗ зустрічаються вірогідно частіше у групі ПМ пацієнтів з РЙРМ (15 із 78) в порівнянні з ПМ контрольної групи (13 із 136) ($p=0,04$). Крім того, ОЗ спостерігали вірогідно частіше у групі РЙРМ (28 із 152) в порівнянні з ПМ контрольної групи (13 із 136) ($p=0,03$) (рис. 2).

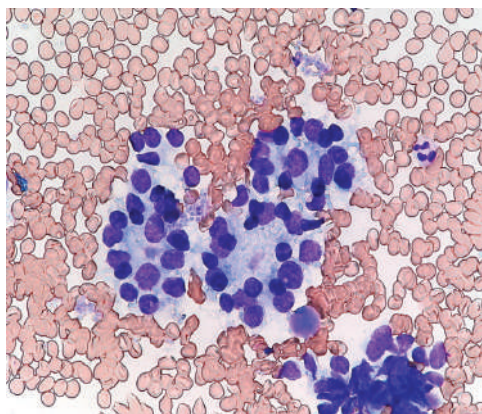


Рис. 1. Фолікулярні структури в матеріалі ТАПБ первинного метастазу пацієнта контрольної групи з позитивним ефектом РІТ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. $\times 200$
Fig. 1. Follicular structures in the FNA smears of primary metastasis of a patient of the control group with a positive effect of RIT. Stained by Romanovsky's-Giemza method. $\times 200$

У групі ППР ЩЗ пацієнтів з РЙРМ НЗ виявлено у 22 із 152 випадків, що значуще перевищує частоту цієї ознаки у групі ППР ЩЗ контрольної групи (11 зі 161) ($p = 0,027$).

Порівняння частоти КЗ в гістологічних висновках ПМ пацієнтів дослідної та контрольної груп не продемонструвало значущої різниці ($p=0,42$). Крім того, ознака КЗ зустрічалася статистично ймовірно частіше в гістологічному та пункційному матеріалі РЙРМ в порівнянні з ПМ контрольної та дослідної груп ($p<0,05$) (рис. 3).

Таблиці 2 та 3 демонструють частоту досліджених ознак (ФС, НЗ, ОЗ та КЗ) у матеріалі ППР ЩЗ та їх метастазів (первинних та РЙРМ) у пацієнтів контрольної та дослідної груп пацієнтів.

За отриманими нами даними, втрата ФС у матеріалі ППР ЩЗ та їх метастазів асоційована із розвитком радіоїодорезистентності. Ці висновки корелюють з літературними даними та свідчать, що карциноми ЩЗ, тканини яких втрачають ФС, втрачають і здатність ефективно концентрувати та зберігати РІ протягом тривалого часу (наприклад, метастази солідної будови) [23, 24].

FS were found to be significantly more frequent in histologic findings of primary PTC in the control group of patients (86 out of 161) than in patients with RIRM development (47 out of 152) ($p = 0.001$ by χ^2 criterion). The incidence of FS was significantly higher in the primary metastases of the control group (49 out of 136) in comparison with the group of patients with RIRM development (16 out of 78) ($p = 0.017$). At the same time, there was no significant difference between the frequency of FS in the PM group and RIRM patients of the study group ($p=0.37$). It should be noted that the frequency of FS in histological material was the same as in their puncture material (Fig. 1).

OC were detected in the primary PTC material of 52 of 152 RIRM patients, and in 30 of 162 primary PTC patients of the control group. There was no significant difference in the incidence of OC between patients of the two groups ($p = 0.5$). It should be noted that the incidence of OC was significantly higher in the RIRM group of patients (15 out of 78) compared to the control group (13 out of 136) ($p = 0.04$). Moreover, OC was significantly more frequent in the RIRM group (28 out of 152) in comparison with the control group PM (13 out of 136) ($p=0.03$) (Fig. 2).

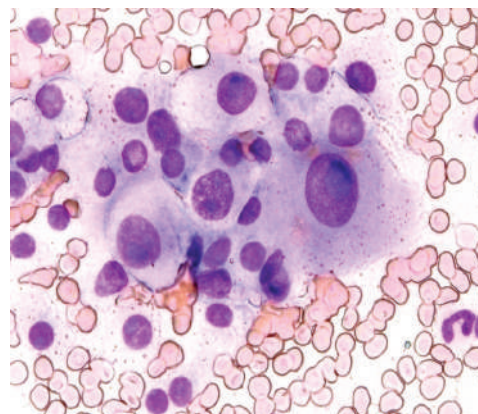


Рис. 2. Оксифільні клітини в матеріалі ТАПБ радіоїодорезистентного метастазу ПЩЗ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. $\times 400$
Fig. 2. Oxyphilic cells in the FNA smears of radioiodine-resistant metastasis of the PTC. Stained by Romanovsky's-Giemza method. $\times 400$

In the primary PTC group of patients with RIRM, NC was found in 22 of 152 cases, which significantly exceeds the frequency of this sign in the primary PTC control group (11 out of 161) ($p = 0.027$).

A comparison of the incidence of CC in histological findings of PM patients of the study and control groups showed no significant difference ($p=0.42$). At the same time, the sign of CC was statistically significantly more frequent in histological and puncture material of RIRM in comparison with PM of the control and study groups ($p<0.05$) (Fig. 3).

Tables 2 and 3 show the frequencies of the investigated signs (FS, NC, OC, and CC) in the material of primary PTC and its metastases (primary and RIRM) in the patients of the control and study groups.

The fact of loss of FS in the material of primary PTC and its metastases with the development of radioiodine resistance of PTC can be interpreted as a manifestation of a decrease in the degree of differentiation due to the progression of tumor. Such data are confirmed in the literature and indicate that thyroid carcinomas whose tissues lose FS lose their ability to efficiently concentrate

and store RI over a long period of time (e.g., solid metastases) [23, 24].

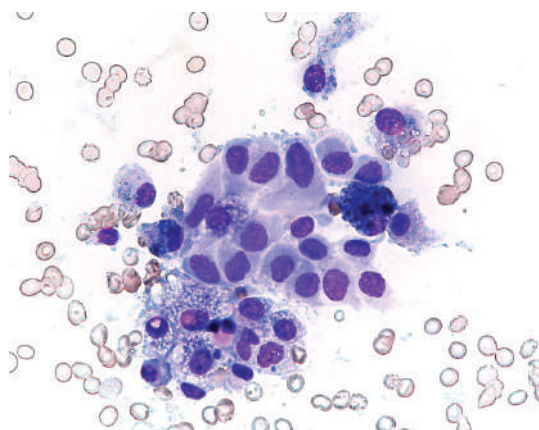


Рис. 3. Ознаки КЗ (гемосидерофаги, кістозна рідина) та епітелій в матеріалі ТАПБ радіоїодорезистентного метастазу ПРЩЗ. Забарвлення за Романовським-Гімзе. x 200
Fig. 3. Signs of CC (hemosiderophages, cystic fluid) and epithelium in the material of FNA smear of radioiodine-resistant PTC metastases. Stained by Romanowsky's-Giemza method. x 200

Таблиця 2. Частота ФС, НЗ та ОЗ у матеріалі ППР ЩЗ пацієнтів із РЙРМ та пацієнтів контрольної групи, n (%)
Table 2. Frequencies of FS, NC та OC in FNA smears of primary PTC of patients with RIRM and of patients of control groups, n (%)

Ознака Signs	ППР пацієнтів із РЙРМ, n=152 Primary PTC of patients with RIRM, n=152	ППР пацієнтів контрольної групи, n=161 Primary PTC of control groups, n=161	P
ФС/FS	47 (30,9%)	86 (53,4%)*	P=0,001
НЗ/NC	22 (14,47%)	11 (6,8%)*	P=0,02
ОЗ/OC	32 (21,05%)	30 (18,6%)	P=0,59

Примітки:

* p<0,05 порівняно з показником ППР пацієнтів із РЙРМ за критерієм χ^2

Notes:

* p<0,05 compared to the indicators of PTC with RIRM using the χ^2 -criterion

Таблиця 3. Частота ФС, ОЗ та КЗ у первинних метастазах, та РЙРМ пацієнтів контрольної та дослідної груп, n (%)
Table 3. Frequencies of FS, NC та OC in primary metastases, and RIRM of patients of study and control group, n (%)

Ознака Signs	Первинні метастази (ПМ), виявлені під час постановки діагнозу у пацієнтів Primary metastases (PM), detected at the time of diagnosis in patients		РЙРМ RIRM n = 152
	з РЙРМ / with RIRM n = 78	Контрольної групи / of control group n = 136	
ФС/FS	16 (20,5%)	49 (36,02%)*	24 (15,78)**
ОЗ/OC	15 (19,2%)	13 (9,55%)*	28 (18,4)**
КЗ/CC	11 (14,1%)	25 (18,3%)	42 (27,6)***

Примітки:

* p<0,05 порівняно з показником ПМ пацієнтів з РЙРМ за критерієм χ^2 ,

** p<0,05 порівняно з показником ПМ пацієнтів контрольної групи за критерієм χ^2 ,

*** p<0,05 порівняно з показниками ПМ контрольної групи та групи пацієнтів з РЙРМ за критерієм χ^2

Notes:

* p<0,05 compared to the indicator of PM of patients with RIRM using the χ^2 -criterion,

** p<0,05 compared to the indicators of PM of patients control group using the χ^2 -criterion,

*** p<0,05 compared to the indicators of PM of patients control group and of patients with RIRM using the χ^2 -criterion

Наявність НЗ у матеріалі первинних пухлин вважають маркером того, що пухлина буде себе поводити як низькодиференційована [12]. Втім, у літературі не знайдено даних щодо кореляції наявності НЗ зі здатністю тиреоїдних карцином до накопичення радіоїоду. Таким чином, нами було проведено порівняльний аналіз частоти НЗ в усіх досліджуваних групах пухлин та продемонстровано асоціацію наявності НЗ в ППР ЩЗ з розвитком РЙРМ.

The presence of NC in the primary tumor material is considered to be a marker of the fact that the tumor will behave as a low-differentiated cancer [12]. However, the literature data do not give a clear idea regarding the correlation of NC with the ability of thyroid carcinomas to accumulate radioiodine. Therefore, we performed a comparative analysis of the incidence of NC in all studied groups of tumors and demonstrated the association of the presence of NC in thyroid carcinomas with the development of RIRM.

Відомо, що ПР ЩЗ з наявністю ОЗ є предметом багаторічних дискусій відносно їх агресивності. На думку деяких авторів, ОЗ при ПР частіше асоційовані з наявністю судинної інвазії та розвитком метастазів, у тому числі в головний мозок і печінку [25–28]. Пацієнти з такими карциномами мають більшу частоту рецидивів та знижену виживаність [29, 30]. За даними інших авторів, ПР ЩЗ з ОЗ, навпаки, характеризуються менш агресивною або подібною поведінкою, порівняно з ПР без ОЗ [31, 32]. Ефективність РІТ пацієнтів з оксифільноклітинними карциномами різко знижена та лише від 10 до 69% таких карцином чутливі до РІ [33, 34].

У проведеному нами дослідженні не виявлено значущої різниці в частоті ОЗ в матеріалі ППР ЩЗ груп пацієнтів з РІРМ та пацієнтів із позитивним результатом терапії РІ. Водночас, значуща різниця в частоті ОЗ стосується саме метастазів ПР ЩЗ. Так, доведено значуще підвищення частоти ОЗ у матеріалі РІРМ та ПМ пацієнтів дослідної групи, порівняно з контрольною. Тобто, прогностичне значення може мати визначення ОЗ у тканинах метастазів ПР ЩЗ при цитологічному або гістологічному дослідженні.

Особливістю цитологічної картини пунктатів РІРМ ПР ЩЗ, порівняно з метастазами, які накопичують РІ, є наявність кістозних змін (КЗ) [35]. Цю ознаку виявляли вірогідно частіше в пунктатах та гістологічних заключеннях РІРМ в порівнянні з ПМ контрольної групи та дослідної групи. Найбільш вірогідне пояснення цьому феномену полягає в тому, що ферменти та антигени, необхідні для акумуляції тиреоцитами радіоїоду (NIS, тиреоглобулін, тиреоїдна пероксидаза), присутні не в кістозній рідині, а в мембранах тиреоцитів. Ще однією причиною прояву радіоїодорезистентності може бути заміщення клітинного вмісту, який відповідає за акумуляцію радіоїоду кістозною рідиною. Раніше явище кістозної дегенерації не вивчали в асоціації з радіоїодорезистентністю ПР ЩЗ. Проте, 21,0–50,0% метастазів ПР ЩЗ у лімфатичні вузли мають ознаки кістозної дегенерації, причому кістозні зміни можуть займати від 25 до 50% всього лімфатичного вузла [36, 37].

Той факт, що КЗ, ОЗ та ФС легко визначаються в матеріалі ТАГБ, дозволяє запропонувати їх визначення як прогностичних цитологічних чинників радіоїодорезистентності метастазів ПР ЩЗ. До того ж, немає потреби в додаткових інвазивних втручаннях та додаткових способах обробки пунктатів, оскільки наявність цих цитологічних характеристик можна оцінювати під час їх діагностичного цитологічного дослідження.

За даними сучасної літератури, метастази являють собою унікальні підмножини клітин, що емігрували з первинної пухлини. Вони відрізняються від клітин первинної пухлини поведінкою, фенотипічним, генетичним та біохімічним та ін. профілем [38, 39]. В даному дослідженні різниця в наявності деяких цитоморфологічних ознак (ОЗ, КЗ) між дослідною та контрольною групами проявляється саме при дослідженні метастазів, а не первинних ПР ЩЗ. Виявлену в даному дослідженні різницю в цитоморфологічних характеристиках між первинною пухлинною та її метастазами можна пояснити тим, що внаслідок генетичних та епігенетичних змін, що відбуваються у клітинній популяції первинних метастазів, з часом з'являються субклони клітин, в тому числі ті, що стають джерелом радіоїодорезистентних метастазів. Наведені дані

PTC with OC is known to be a subject of lively debates concerning their aggressiveness. According to some authors, OC in PTC is often associated with the presence of joint invasions and the development of metastases, including those to the brain and liver [25–28]. Patients with such carcinomas have a higher recurrence rate and -reduced survival rate [29, 30]. According to other authors, PTC with OC, on the contrary, is characterized by less aggressive or similar behavior compared to PTC without OC [31, 32]. The efficacy of RIT in patients with oxyphilic carcinomas is severely reduced and only 10 to 69% of these carcinomas are sensitive to RI [33, 34].

Our study showed no significant difference in the incidence of OC in PTC material of RIRM and RI-positive patients. At the same time, a significant difference in the incidence of OC is related to PTC metastases themselves. Thus, there is a significant increase in the incidence of OC in RIRM material and PM patients of the study group in comparison with the control group. Therefore, the prognostic value can be attached to the detection of OC in the tissues of PTC metastases during a cytologic or histologic examination.

The peculiarity of the cytological picture of RIRM PTC specimens in comparison with metastases accumulating RI is the presence of cystic changes (CC) [35]. This sign was detected more often in RIRM cystic fluid samples in comparison with PM of the control and the study groups. This phenomenon can most reliably be explained by the fact that enzymes and antigens required by the thyrocytes to accumulate radioactive iodine (NIS, thyroglobulin, thyroid peroxidase) are present not in the cystic fluid, but in the membranes of thyrocytes. Another reason for the manifestation of radioiodine resistance may be the replacement of cellular contents which is responsible for the accumulation of radioiodine by the cystic fluid. Previously, the phenomenon of cystic degeneration has not been studied by the Association dealing with radioiodine resistance of the thyroid gland. However, 21.0–50.0% of thyroid metastases to lymph nodes have signs of cystic degeneration, and cystic changes can occupy from 25 to 50% of all lymphatic node [36, 37].

The fact that CC, OC and FS are easily identifiable in the FNAB material allows us to propose their identification as prognostic cytological determinants of radioiodine resistance of PTC metastases. This method does not require additional invasive interventions and additional methods of staining, as the presence of these signs is assessed during routine diagnostic cytologic examination of metastases.

According to modern concepts, metastases are considered to be distinct and unique multiplicities of cells that have emigrated from the primary tumor. They differ from the cells that remained in the primary tumor by their behavior, phenotypic, genetic, biochemical, and other profiles [38, 39]. In this study, the difference in the presence of some cytomorphological features (OC, CC) between the study and control groups often manifests in detecting metastases rather than primary PTC. The difference in cytomorphological peculiarities between the primary tumor and its metastases revealed in this study can be explained by genetic changes in the population of thyrocytes of primary metastases with appearing over time cellular subclones including those ones which become the source of radioiodine resistant metastases. It is worth pointing out that there are 37.0% cases in which histological changes in structures compared to primary tumors before

знаходять підтвердження в роботах інших авторів, де отримано порівняння гістологічних досліджень матеріалу первинних карцином та їх радіоїодорезистентних метастазів. Зазначимо, що відзначається 37,0% випадків, в яких спостерігалися зміни гістологічної структури від первинних пухлин до РІРМ, з них 70,0% продемонстрували прогресію в більш агресивний гістотип (низькодиференційовану або висококлітинну карциноми) [12].

RIRM are observed, where 70.0% have shown progression to more aggressive histotype (low-differentiated or high-cell carcinomas) [12].

ВИСНОВКИ

1. Показано, що частота фолікулярних структур у гістологічних висновках первинних папілярних раків ЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РІТ вірогідно вище, ніж у пацієнтів з розвитком РІРМ, що демонструє асоціацію розвитку радіоїодорезистентності із втраченою фолікулярною будовою ПР ЩЗ.

2. Частота фолікулярних структур у гістологічному та пункційному матеріалі первинних регіонарних метастазів у пацієнтів з позитивним ефектом РІТ вірогідно вище, ніж у пацієнтів з РІРМ.

3. Показано, що частота некротичних змін у гістологічному матеріалі первинних папілярних раків ЩЗ у пацієнтів із позитивним ефектом РІТ вірогідно нижче, ніж у пацієнтів із розвитком РІРМ.

4. Показано, що частота оксифільних змін у матеріалі первинних метастазів у пацієнтів із розвитком РІРМ та в матеріалі РІРМ вірогідно вище, ніж у пацієнтів із позитивним ефектом РІТ, що демонструє асоціацію цієї цитоморфологічної ознаки з розвитком радіоїодорезистентності метастазів ПР ЩЗ.

5. Доведено, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РІРМ, ніж у первинних метастазах пацієнтів контрольної та дослідної груп.

6. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПР ЩЗ як цитологічних прогностичних факторів радіоїодорезистентності ПР ЩЗ, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазивних утручань. Наявність ФС у матеріалі первинних ПР ЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РІТ.

CONCLUSIONS

1. The frequency of follicular structures in histological findings of primary PTC of patients with positive RIT effect is shown to be significantly higher, than of patients with RIRM development, which demonstrates the association of the development of radioiodine resistance with the loss of follicular structure of the PTC.

2. The frequency of follicular structures in histologic and puncture material of primary regional metastases of patients with positive RIT effect is significantly higher than that of RIRM patients.

3. The frequency of necrotic changes in the histological material of primary PTC of patients with positive RIT effect is shown to be significantly lower than of patients with RIRM development.

4. The frequency of oxyphilic changes in the material of primary metastases of patients with RIRM development and in the material of RIRM is proportionally higher, than in patients with positive RIT effect, which demonstrates the association of this cytological feature with the development of radioiodine resistance of PTC metastases.

5. Cystic changes have been proved to occur more frequently in the puncture and histological material of RIRM than in the primary metastases of the control patients and the study group.

6. We suggest using the presence of oxyphilic and cystic changes in the puncture material of PTC metastases as cytological prognostic factors of radioiodine resistance of PTC, which can be easily identified in the FNA smears without additional invasive treatment. The presence of FS in the material of primary PTC and its metastases can be a prognostic factor of effective RIT.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Reiners C. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 989–1007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.013>
2. Verburg F. A., Hanscheid H., Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 31. P. 279–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.010>
3. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, № 1. P. 1–133. DOI: <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
4. Schmidbauer B., Menhart K., Hellwig D. et al. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, № 6. 1292 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>
5. Jin Y., Nostrandb D. V., Chenga L. et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2018. Vol. 125. P. 111–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.012>
6. Colombo C., Minna E., Gargiuli Ch. et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 39, № 245. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01757-x>

REFERENCES

1. Reiners C. Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(6):989–1007. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.013>
2. Verburg FA, Hanscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;31:279–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.010>
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodule and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. (In English). DOI: <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
4. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D et al. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1292. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18061292>
5. Jin Y, Nostrandb DV, Chenga L et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2018;125:111–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.012>
6. Colombo C, Minna E, Gargiuli Ch et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(245). (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01757-x>

7. Gild M. L., Topliss D. J., Learoyd D. et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2018. Vol. 88, № 4. P. 529–537. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13508>
8. Chae Moon Hong, Byeong-Cheol Ahn. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2017. Vol. 12, № 8. 260 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00260>
9. Capdevila J. Galofré J. C., Grande E. et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical & translational oncology*. 2017. Vol. 19, № 3. P. 279–287. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1554-5>
10. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D. et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2019. Vol. 8, № 5. P. 227–245. DOI: <https://doi.org/10.1159/000502229>
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014. Vol. 6, № 6. P. 267–279. DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834014548188>
12. Rivera M., Ghossein R., Schoder H. et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008. Vol. 113, № 1. P. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23515>
13. Deandreis D., Ghuzlan A., Leboulleux S. et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocrine-related cancer*. 2011. Vol. 18, № 1. P. 159–169. DOI: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0233>
14. Wassermann J., Bernier M., Spano J. et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist*. 2016. Vol. 21, № 1. P. 50–58. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0107>
15. Aashiq M., Silverman D. A., Na'ara S. et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 9. 1382 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091382>
16. Yang X., Li J., Li X. et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *Journal of nuclear medicine*. 2017. Vol. 58. P. 258–265. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180240>
17. Fakhruddin N., Jabbour M., Novy M. et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases. *Science Report*. 2017. Vol. 7. 4666 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04948-3>
18. Dunn L. A., Sherman E. J., Baxi S. S. et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104. P. 1417–1418. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-01478>
19. Irvani A., Solomon B., Pattison D.A. et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid Cancer: an evolving protocol. *Thyroid*. 2019. Vol. 29. P. 1634–1645. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0143>
20. Zhang H., Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF^{V600E} with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Research*. 2018. Vol. 11, №11. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6>
21. Воскобойник Л.Г., Богданова Т.І., Ромей К. та ін. Експресія Симпортера Натрію/Іоду (Nis) в папілярних карциномах щитовидної залози. *Онкологія*. 2019. № 12. 4 с.
22. Shobab L., Gomes-Lima C., Zeymo A. et al. Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2019. Vol. 29, № 9. P. 1262–1268. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075>
23. Bätge B., Dralle H., Padberg B. et al. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Virchows Archiv, A pathology anatomy and histopathology*. 1992. Vol. 421, № 6. P. 521–526. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01606882>
24. Simões-Pereira J., Mourinho N., Ferreira T. Avidity and Outcomes of Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Distinct Types of Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. Vol. 105, № 12. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab436>
25. Vignale C., Annaratone L., Metovic J. The Oncocytic Variant of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Shows a Specific Immune-Related Gene Expression Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 105, № 12. P. 4577–4592. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa655>
26. Montone K. T., Baloch Z. W., Li Volsi V. A. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Archiv of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008. Vol. 132, № 8. P. 1241–1250. DOI: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[1241:TTHOCA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[1241:TTHOCA]2.0.CO;2)
27. Tahmasebi F.C., Farmer P., Powell S.Z. et al. Brain metastases from
7. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2018;88(4):529–37. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13508>
8. Chae Moon Hong, Byeong-Cheol Ahn. Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer for Reapplication of I-131 Therapy. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2017;12(8):260. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00260>
9. Capdevila J. Galofré JC, Grande E et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clinical & translational oncology*. 2017;19(3):279–87. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1554-5>
10. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2019;8(5):227–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000502229>
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014;6(6):267–79. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834014548188>
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(1):48–56. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23515>
13. Deandreis D, Ghuzlan A, Leboulleux S et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocrine-related cancer*. 2011;18(1):159–69. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0233>
14. Wassermann J, Bernier M, Spano J et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist*. 2016;21(1):50–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0107>
15. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1382. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091382>
16. Yang X, Li J, Li X et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid Cancer. *Journal of nuclear medicine*. 2017;58:258–65. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.180240>
17. Fakhruddin N, Jabbour M, Novy M et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases. *Science Report*. 2017;7:4666. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04948-3>
18. Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104:1417–28. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-01478>
19. Irvani A, Solomon B, Pattison DA et al. Mitogen-activated protein kinase pathway inhibition for Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid Cancer: an evolving protocol. *Thyroid*. 2019;29:1634–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0143>
20. Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF^{V600E} with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Research*. 2018;11(11):13. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6>
21. Voskoboinik L, Bogdanova T, Romey K et al. Expression of NIS in papillary thyroid carcinomas. *Oncology*. 2019;12:4. (In Ukrainian).
22. Shobab L, Gomes-Lima C, Zeymo A et al. Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2019;29(9):1262–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075>
23. Bätge B, Dralle H, Padberg B et al. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: A clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumours. *Virchows Archiv, A pathology anatomy and histopathology*. 1992;421(6):521–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01606882>
24. Simões-Pereira J, Mourinho N, Ferreira T. Avidity and Outcomes of Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Distinct Types of Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab436>
25. Vignale C, Annaratone L, Metovic J. The Oncocytic Variant of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Shows a Specific Immune-Related Gene Expression Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):4577–92. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa655>
26. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Archiv of Pathology and Laboratory Medicine*. 2008;132(8):1241–50. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[1241:TTHOCA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[1241:TTHOCA]2.0.CO;2)

- papillary thyroid carcinomas. *Virchows Archiv*. 2013. Vol. 462. P. 473–480. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4>
28. Djenic B., Duick D., Newell J. O. et al. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *International Journal of Surgery case reports*. 2015. Vol. 6. P. 146–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.080>
29. Hong J.H., Yi H.S., Yi S. et al. Implications of oncocyctic change in papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2016. Vol. 85, № 5. P. 797–804. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13115>
30. Bogdanova T., Zurnadzhy L., Masiuk S. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocyctic changes availability in the tumor cells. *Experimental oncology*. 2019. Vol. 9, № 30. DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554>
31. Woodford R.L., Nikiforov Y.E., Hunt J.L. et al. Encapsulated papillary oncocyctic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *The American Journal of Surgery Pathology*. 2010. Vol. 34. P. 1582–1590. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2d820>
32. Carr Azadeh A., Yen Tina W.F., Ortiz Diana I. et al. Oncocyctic papillary thyroid cancer has similar prognosis to matched classical papillary thyroid cancer controls. *Thyroid*. 2018. Vol. 28(11). P. 1462–1467. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0603>
33. Jillard Ch., Youngwirth L., Scheri R. et al. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, № 7. P. 959–964. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0246>
34. Wenter V., Jellinek A., Unterrainer M. et al. Long-term outcome of rare oncocyctic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019. Vol. 46. P. 2526–2535. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04456-8>
35. Зелінська Г.В. Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2019. Т. 24, № 2. С. 117–122. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.117>
36. Ucan B., Kizilgul M., Ozbek M. et al. Occult Multifocal Thyroid Papillary Carcinoma with Cystic Lymph Nodes Metastases. *Endocrinology & Metabolic Syndrom*. 2017. Vol. 6, № 5. P. 276 p. DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000276>
37. Mokhtari M., Kumar P., Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *Journal of cytology*. 2016, Vol. 33, № 3. P. 120–124. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9371.188046>
38. Welch D. R., Hurst D. R. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research*. 2019. Vol. 79, № 12. P. 3011–3027. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458>
39. Gomes-Lima C., Shobab L., Di Wu. Do Molecular Profiles of Primary Versus Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Differ? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021. Vol. 25, № 12. 623182 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623182>
27. Tahmasebi FC, Farmer P, Powell SZ et al. Brain metastases from papillary thyroid carcinomas. *Virchows Archiv*. 2013;462:473–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4>
28. Djenic B, Duick D, Newell JO et al. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *International Journal of Surgery case reports*. 2015;6:146–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.080>
29. Hong JH, Yi HS, Yi S et al. Implications of oncocyctic change in papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2016;85(5):797–804. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.13115>
30. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Masiuk S. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocyctic changes availability in the tumor cells. *Experimental oncology*. 2019;9(30). (In English). DOI: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554>
31. Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL et al. Encapsulated papillary oncocyctic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *The American Journal of Surgery Pathology*. 2010;34:582–90. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2d820>
32. Carr Azadeh A, Yen Tina WF, Ortiz Diana I et al. Oncocyctic papillary thyroid cancer has similar prognosis to matched classical papillary thyroid cancer controls. *Thyroid*. 2018; 28(11):1462–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0603>
33. Jillard Ch, Youngwirth L, Scheri R et al. Radioactive Iodine Treatment Is Associated with Improved Survival for Patients with Hürthle Cell Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(7):959–64. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0246>
34. Wenter V, Jellinek A, Unterrainer M et al. Long-term outcome of rare oncocyctic papillary (Hürthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019;46:2526–35. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04456-8>
35. Zelinskaya GV. Cytological and immunocytochemical prognostic factors of radioiodine resistant metastases of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2019;24(2):117–22. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.117>
36. Ucan B, Kizilgul M, Ozbek M et al. Occult Multifocal Thyroid Papillary Carcinoma with Cystic Lymph Nodes Metastases. *Endocrinology & Metabolic Syndrom*. 2017;6(5):276. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4172/2161-1017.1000276>
37. Mokhtari M, Kumar P, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *Journal of cytology*. 2016;33(3):120–4. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9371.188046>
38. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research*. 2019;79(12):3011–27. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0458>
39. Gomes-Lima C, Shobab L, Di Wu. Do Molecular Profiles of Primary Versus Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Differ? *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;25(12):623182. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623182>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Планується розробити методи раннього прогнозування поведінки тиреоїдних карцином, їх агресивності, ефективності до радіоїодотерапії на основі дослідження клінічних, цитоморфологічних, імуноцитохімічних, молекулярно-генетичних аспектів карцином щитоподібної залози та їх регіонарних та віддалених метастазів.

Developing a methods for early prediction of thyroid carcinoma behavior, their aggressiveness, effectiveness for radioiodine therapy based on the studies of clinical, cytomorphological, immunocytochemical, molecular-genetic aspects of thyroid carcinoma and their regional and distant metastases.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

The study is financed by the State Budget of Ukraine.

Подяка

Acknowledgments

Автори висловлюють подяку завідувачу лабораторії ендокринної системи Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» професору, доктору біологічних наук Богдановій Т.І. та кандидату медичних наук Зурнаджи Л.Ю. за патологічну верифікацію досліджених новоутворень, лікарям ультразвукової діагностики Шелковому Є.А., Моторному Є.О., Найді Ю.М. за проведення ТАПБ новоутворень щитоподібної залози та метастазів.

The authors thank Head of Endocrine System Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Professor, Doctor of Biological Sciences T.I. Bogdanova and Candidate of Medical Sciences L.Yu. Zurnadzhy for pathological verification of the neoplasms under study, US specialists E.A. Shelkovoy, E.O. Motorniy, Yu.M. Naida for carrying out FNA of thyroid tumors and metastases.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зелінська Ганна Володимирівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net
моб.: +38 (050) 617-19-28

Внесок автора: *аналіз літератури, концепція та дизайн дослідження, проведення цитологічних досліджень, аналіз морфологічних характеристик пухлин та їх метастазів, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

Коваленко Андрій Євгенович – доктор медичних наук, професор, керівник відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: ae@kovalenko.co.ua
моб.: +38 (066) 298-38-99

Внесок автора: *аналіз літератури, дизайн дослідження, збір даних, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

Остафійчук Мар'ян Васильович – науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
моб.: +38 (097) 776-80-78

Внесок автора: *збір даних, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.*

Кваченюк Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, виконуючий обов'язки завідувача лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
моб.: +38 (067) 235-55-99

Внесок автора: *інтерпретація отриманих результатів, редагування статті.*

Устименко Ганна Яківна – цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: Anna.ustym@gmail.com
моб.: +38 (066) 448-11-51

Внесок автора: *збір даних, проведення цитологічних досліджень, редагування статті.*

Кулініченко Галина Миколаївна – цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
моб.: +38 (050) 243-07-35

Внесок автора: *збір даних, проведення цитологічних досліджень, редагування статті.*

Гулеватий Сергій Васильович – завідувач відділення радіонуклідної діагностики та терапії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»; вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;

Zelinskaya Ganna Volodymyrivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: mail@gmail.com
tel.: +38 (050) 617-19-28

Author's contribution: *analysis of the literature, the concept and design of research, data collection, cytological research, analysis of morphological characteristics of tumors and their metastases, analysis and interpretation of the results, writing an article.*

Kovalenko Andriy Yevgenovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69 Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: ae@kovalenko.co.ua
tel.: +38 (066) 298-38-99

Author's contribution: *analysis of the literature, data collection, design of research, interpretation of the results, writing an article.*

Ostafiihchuk Maryan Vasyliovych – Researcher of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: maryanostafiychuk@gmail.com
tel.: +38 (097) 776-80-78

Author's contribution: *data collection, interpretation of the results, writing an article.*

Kvachenyuk Andriy Mykolayovich – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research at the Clinic, Professor of Department of Endocrine Glands Surgery of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: kvachenyuk1970@gmail.com
tel.: +38 (067) 235-55-99

Author's contribution: *interpretation of the results, article editing.*

Ustymenko Ganna Yakivna – Cytologist of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: anna.ustym@gmail.com
tel.: +38 (066) 448-11-51

Author's contribution: *data collection, cytological research, article editing.*

Kulynychenko Galyna Mykolayivna – Cytologist of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 69, Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04114;

e-mail: galyna.kulinichenko@gmail.com
tel.: +38 (050) 243-07-35

Author's contribution: *data collection, cytological research, article editing.*

Gulevatyi Sergiy Vasilyovich – Head of Radionuclide Diagnosis and Therapy department of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabo-

ренка Національної академії медичних наук України»;
вул. Вишгородська, буд. 69, м. Київ, Україна, 04114;
e-mail: sergey.gulewaty@yandex.ua
моб.: +38 (067) 970-61-47

Внесок автора: аналіз літератури, збір даних,
написання статті.

Белюсова Наталія Борисівна – кандидат фізико-
математичних наук, доцент, доцент кафедри міжнародної
інформації Інституту міжнародних відносин Київського
національного університету імені Тараса Шевченка; вул. Юрія
Ілленка, буд. 36/1, м. Київ, Україна, 04119;

e-mail: bnnb@ukr.net
моб.: +38 (098) 401-29-81

Внесок автора: статистична обробка даних.

lism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
69 Vyshgorodska Str., Kyiv, Ukraine, 04144;
e-mail: sergey.gulewaty@yandex.ua
tel: +38 (067) 970-61-47

Author's contribution: analysis of the literature, data col-
lection, writing an article.

Bielousova Natalya Borysivna – Candidate of Physical
and Mathematical Sciences, Associate Professor of Department
of International Information of Taras Shevchenko National
University, Institute of International Relations; 36/1, Yuriy Ilyenko
Str., Kyiv, Ukraine, 04119;

e-mail: bnnb@ukr.net
tel.: +38 (098) 401-29-81

Author's contribution: statistical data processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.08.2021

Отримано після рецензування
Received after review
20.09.2021

Прийнято до друку
Accepted for printing
28.09.2021

Опубліковано
Published
29.09.2021