

УДК 616.441-006-076

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕТОДЫ ЕГО ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

^{1,2}Гервальд В.Я., ¹Климачев В.В., ^{1,2}Авдалян А.М., ^{2,3}Иванов А.А.,

^{1,2}Бобров И.П., ¹Лепилов А.В., ¹Черданцева Т.М., ¹Мяделец М.Н.,

^{1,2}Лазарев А.Ф., ¹Таранина Т.С., ³Самуйленкова О.В., ³Рагулина В.Д.

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ»,
Барнаул, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул;

³КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

Рак щитовидной железы (ЩЖ), как и ряд других раков, протекает агрессивно. Полное выздоровление может быть достигнуто при надлежащей ранней диагностике. 5-летняя выживаемость при раке ЩЖ составляет почти 90%, и изменяется в зависимости от типа и стадии рака. Рак ЩЖ может быть выставлен с использованием различных методов диагностики, но наиболее информативными являются методы аспирационной биопсии и гистологическое исследование опухоли. Тем не менее на сегодняшний день одного гистологического метода диагностики для определения того или иного типа рака щитовидной железы (ЩЖ) уже недостаточно. Между доброкачественными и злокачественными новообразованиями часто имеется схожесть морфологической структуры (фолликулярная и папиллярная структура), что создает определенные трудности в диагностике рака ЩЖ. Анализ литературы показывает, что использование нескольких видов различных маркеров (галектин-3, HBME-1, цитокератин-19) повышает точность диагностики рака ЩЖ. Использование ряда вспомогательных биомаркеров (сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста) может помочь разработать дополнительные прогностические критерии. Поэтому, наряду с использованием традиционных диагностических методов диагностики рака ЩЖ, нужно шире внедрять использование иммуногистохимических маркеров различных групп, свойств и специфичности для понимания молекулярных процессов развития рака, его прогрессирования.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, иммуногистохимические маркеры

THE THYROID CANCER AND ITS IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSIS

^{1,2}Gerval'd V.J., ¹Klimachev V.V., ^{1,2}Avdaljan A.M., ^{2,3}Ivanov A.A.,

^{1,2}Bobrov I.P., ¹Lepilov A.V., ¹Cherdantseva T.M., ¹Mjadelc M.N.,

^{1,2}Lazarev A.F., ¹Taranina T.S., ³Samujlenkova O.V., ³Ragulina V.D.

¹Medical University «Altai State Medical University, Ministry of Health
of the Russian Federation», Barnaul, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

²Altaysky branch RCRC N.N. Blokhin, Barnaul;

³KGBUZ «Altai Oncology Center», Barnaul

The course of the thyroid cancer, as well as a number of other cancers, is taking aggressively. Full recovery can be achieved with adequate early diagnosis. 5-year survival rate of thyroid cancer is almost 90%, and varies depending on the type and stage of cancer. Thyroid cancer can be revealed using different diagnostic methods, but the most informative methods are aspiration biopsy and histological study of the tumor. Nevertheless, only one histological diagnostic method is not sufficient to determine the particular type of thyroid cancer nowadays. There is often the similarity of morphological structure (follicular and papillary structure) between benign and malignant tumors, which complicate the diagnosis of thyroid cancer. The analysis of the literature shows that the use of several different types of markers (galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19) increases the accuracy of diagnosis of thyroid cancer. Using a series of auxiliary biomarkers (vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, transforming growth factor) can help develop additional prognostic criteria. In addition to the traditional diagnostic methods to diagnose thyroid cancer, it is necessary to introduce the wider use of immunohistochemical markers of different groups, properties and specificity to understand the molecular processes of cancer progression. It will improve the techniques and methods of treatment of this disease at the molecular level.

Keywords: thyroid cancer, immunohistochemical markers

Щитовидная железа (ЩЖ) – главная эндокринная железа, которая секретирует тиреоидные гормоны. Хотя опухоли ЩЖ составляют 1–3% от общего количества всех опухолей у человека [2; 3], в группе эндокринных опухолей данный показатель составляет 90% и на него приходится 60% смертности в данной группе опухолей [27]. Среди больных раком щитовидной железы, оперируемых по поводу узловых обра-

зований в неонкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается лишь в 54–61% случаев, что приводит к выполнению заведомо нерадикальных операций [12].

Большинство опухолей ЩЖ развивается из фолликулярного эпителия и разделяется на доброкачественные и злокачественные опухоли [4]. Злокачественные карциномы ЩЖ на основании гистологи-

ческого строения классифицируются на дифференцированный рак, медуллярный рак и недифференцированный рак ЩЖ. Дифференцированный рак: папиллярный рак (50–60% всех раков ЩЖ) [6; 11; 15] и фолликулярный рак. Недифференцированный или анапластический рак ЩЖ – редкая и наиболее агрессивная форма злокачественных опухолей ЩЖ, состоящая частично или полностью из недифференцированных клеток, характеризуется стремительным экстраорганным инвазивным ростом, высокой частотой метастазирования и крайне плохим прогнозом независимо от метода лечения [16]. Папиллярный рак составляет 85% от общего количества всех гистологических вариантов рака ЩЖ. На долю фолликулярного рака приходится 15%, медуллярного 5% и анапластического рака 1% от количества всех опухолей [36].

Морфология папиллярного рака ЩЖ характеризуется архитектурной и ядерной особенностью: формирование сосочков, а также округлой или овальной формой ядер, неровностью ядер в виде вдавлений, зубчатости и складок. Нередко эти неровности ядер прогрессируют и принимают вид псевдодвучений или бороздок [21]. Различные варианты папиллярного рака зачастую не вызывают трудностей при гистологической диагностике из-за особенностей гистоархитектоники, в то время как фолликулярный вариант папиллярного рака создает определенные трудности диагностики [14; 46]. Гистопатология фолликулярного рака меняется от хорошо дифференцированных фолликулярных структур до выраженной атипии [11], поэтому морфологи ищут различные дополнительные способы диагностики, в том числе иммуногистохимические с оценкой стандартных маркеров клеточной пролиферации и апоптоза [7; 13; 17] опухолевых и фоновых процессов в ЩЖ. На ранних стадиях фолликулярного рака порой очень трудно поставить правильный диагноз и обнаружить морфологические изменения [46].

Медуллярный рак ЩЖ – необычная опухоль, возникающая из нейроэндокринных парафолликулярных С-клеток, секретирующих кальцитонин, являющийся важным диагностическим маркером данного рака [25]. Со стороны гистологической диагностики определенных трудностей нет, хотя при менее дифференцированных вариантах данного рака некоторые морфологи испытывают ряд затруднений. Гистологически опухоль образована полигональными, округлыми или веретенообразными опухолевыми клетками с округлыми или вытянутыми соответственно форме клетки ядрами и эозинофильной зернистой цито-

плазмой, разделенной прослойками соединительной ткани. Наряду с этим вариантом выделены фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, светлоклеточный, онкоцитарный и смешанный медуллярно-фолликулярный, смешанный медуллярно-папиллярный варианты медуллярного рака ЩЖ [5], что вызывает новые трудности диагностики и лечения.

Анапластический рак ЩЖ железы по гистопатологии на основе морфологической классификации разделен на три варианта: сквамозная, веретенноклеточная и гигантоклеточная карцинома. Данная опухоль имеет плохой прогноз из-за быстрого агрессивного роста опухоли [21; 43].

Рак ЩЖ, как и ряд других раков, протекает агрессивно. Полное выздоровление может быть достигнуто при надлежащей ранней диагностике. 5-летняя выживаемость при раке ЩЖ составляет почти 90%, и изменяется в зависимости от типа и стадии рака. На ранних стадиях папиллярного и фолликулярного раков ЩЖ 5-летняя выживаемость может меняться и составляет от 85 до 95%, но на более поздних стадиях прогноз очень плохой [37]. На сегодняшний день не существует единых и точных каких-либо критериев в отношении прогноза рака ЩЖ, пока только система TNM более предпочтительна, дающая информацию об опухоли и на ее данных можно сформулировать тот или иной прогноз для пациента [12; 38]. Смертность от рака ЩЖ может быть снижена, если ранняя диагностика будет высокоспецифичной. Для этого используют иммуногистохимические методы диагностики.

Рак ЩЖ может быть выставлен с использованием различных методов диагностики, но наиболее информативными являются методы аспирационной биопсии и гистологическое исследование опухоли [12], но одного гистологического метода для определения того или иного вида рака ЩЖ уже недостаточно. Между доброкачественными и злокачественными новообразованиями часто имеется схожесть морфологической структуры (фолликулярная и папиллярная структура), что создает определенные трудности в диагностике рака ЩЖ. Диагностика папиллярного рака ЩЖ не вызывает трудностей. Однако фолликулярный вариант папиллярного рака и узловая аденома по классическим гистологическим признакам друг от друга мало чем отличаются. Данный вариант рака характеризуется фолликулярными очагами роста, но клетки имеют характерные особенности ядер папиллярной карциномы. Можно ошибочно принять такую опухоль и за фолли-

кулярную аденому. Для более точной диагностики рака ЩЖ, конечно, неплохо было бы выполнять генетические исследования, обнаруживая мутации и экспрессии генов, но это слишком долго и дорого. Диагноз рака ЩЖ можно с большой точностью поставить, используя различные биомаркеры при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) [40].

При раке ЩЖ мутация в разных онкогенах приводит к ингибированию апоптоза, пролиферации клеток и повышению экспрессии определенных рецепторов [34]. Часть биомаркеров рака ЩЖ, экспрессия которых обнаруживается при различных опухолях, представлена в таблице.

Тиреоидная пероксидаза (ТГ) относится к крупномолекулярным олигомерным гликопротеинам. ТГ циркулируя в кровотоке, функционирует как матрица для синтеза тиреоидных гормонов и как белок-носитель, обеспечивающий хранение активных форм этих гормонов. После синтеза в тиреоцитах ТГ подвергается йодированию, суммарный уровень которого может определять иммуногенные свойства молекулы [9]. Увеличение в сыворотке ТГ отмечают при раке ЩЖ. Чувствительность и специфичность данного маркера на ранних стадиях рака при разграничивании доброкачественных и злокачественных опухолей низка, и данный маркер плохо помогает в ИГХ диагностике (поскольку его увеличение отмечают при аутоиммунных заболеваниях, при гиперпластических узелковых образованиях щитовидной железы). Поэтому для диагностики опухолей ЩЖ этот маркер использовать не стоит [34].

С целью решения проблем дифференциальной диагностики эффективным считается определение цитокератинов (cytokeratins – СК). Термин «цитокератин» был введен в конце 1970-х годов, когда были идентифицированы белки, из которых построены внутриклеточные промежуточные филаменты [31]. Определено более 20 различных СК, отличающихся по аминокислотному составу, молекулярному весу и изоэлектрической точке. Для разных типов эпителия характерны определенные группы СК. Фолликулярный эпителий, относящийся к простым однослойным, всегда содержит СК-7, 8, 18 и 19. Те же СК находят в эпителии всех типов доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЗ. В папиллярных карциномах в местах плоскоклеточной метаплазии находят СК-1, 5, 6, 13, характерные для многослойного плоского эпителия. Эти же СК присутствуют в трабекулярных гиалинизированных аденомах [20]. Харак-

тер экспрессии СК-19 часто используется для дифференциации различных типов эпителиальных злокачественных образований [47]. При наличии иммуноэкспрессии данного маркера большое значение имеет распространенность окрашивания препарата: в большинстве случаев диффузное окрашивание говорит о папиллярном раке, фокальное может отмечаться при других злокачественных и доброкачественных новообразованиях [48]. Согласно некоторым источникам, данный маркер находится в фолликулярном эпителии 92% папиллярных карцином и только 3% доброкачественных новообразований [22]. По информации других авторов, цитокератин-19 экспрессируется в 100% папиллярных карцином, как в классическом, так и в фолликулярном варианте, не проявляет диффузной экспрессии ни в одной фолликулярной аденоме и фолликулярной карциноме и может быть использован в дифференциальной диагностике фолликулярного варианта папиллярного рака, фолликулярного рака и фолликулярной аденомы [23; 48].

Для диагностики опухолей ЩЖ используют также такой маркер, как НВМЕ-1 (hector battifora mesothelial cell-1), относящийся к группе полисахаридов и гликопротеинов, связанных с группами крови. Также он является антигеном поверхности мезотелиальных клеток, локализуется в клетках нормального эпителия бронхов и аденокарцином различного происхождения [22]. По данным литературы, экспрессия НВМЕ-1 при папиллярном раке ЩЖ варьируется от 78 до 100% [23], при фолликулярном – от 84,6 до 100% [22]. Экспрессия НВМЕ-1 наблюдается чаще при классических вариантах папиллярного рака, чем при фолликулярном. Некоторые авторы пишут, что экспрессия данного маркера наблюдается лишь в 50% фолликулярных карцином. А на пластические и медуллярные карциномы не экспрессировали НВМЕ-1. В отдельных работах показано, что присутствие данного маркера фокально может обнаруживаться приблизительно в трети случаев узловых зобов [22]. Согласно P.S. de Matos [29], НВМЕ-1 – самый чувствительный маркер для диагностики рака ЩЖ. Проведенное исследование других авторов [41] показывает, что специфичность, чувствительность и прогнозирующая ценность НВМЕ-1 при раке ЩЖ составляла 100%, 92,9% и 90% соответственно. Поэтому НВМЕ-1 может быть полезным маркером при диагностике опухолей ЩЖ железы.

Иммуногистохимические маркеры и мутации ряда генов при различных гистологических вариантах рака ЩЖ [4; 10; 18; 30; 35; 42]

Гистологические варианты рака щитовидной железы	ИГХ маркеры	Изменения генома (мутации отдельных генов)	Следствия
Папиллярный рак	Gal-3, hbme-1, ck-19, tpo, vegfr, egfr, cited-1, hgf	Мутация генов – ret (особенно ret/ptc1 и ret/pect3), gas (более редкие), braf (часты), амплификация met (кодирует рецептор фактора роста гепатоцитов), e2f-1	Нарушение передачи сигнала в системе, замыкающей на митоген-активированную протеинкиназу (МАПК)
Фолликулярный	Tpo, gal-3, vegfr, egfr	Rat/Ras (часты), транслокация рax8/pparγ [28], pi3k-akt-pten	Нарушение деятельности факторов транскрипции и сигналинга в МАПК-системе
Медуллярный	Calcitonin, vegfr, egfr, chromogranin	Ret, c-met	Нарушение функции RET-ассоциированной киназы
Анапластический	Egfr, vegfr	мутации CTNNB1 (ассоциация с утратой кадгерина/ усиленной экспрессией бета-катенина), P53, ras, β-cat, c-met, PTEN (потеря гетерозиготности)	Нарушение адгезии, межклеточных контактов, апоптоза и дифференцировки, клеточного сигналинга (в частности, сопряженного с PI3K/AKT)

Такой часто используемый маркер для диагностики ЩЖ, как галектин-3 – многофункциональный белок, участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза и является посредником при взаимодействии поверхности клеток с экстрацеллюлярным матриксом. Как Vcl-2, галектин-3 подавляет апоптотическую стимуляцию [24]. При ИГХ исследовании в большинстве фолликулярных аденом отсутствовала экспрессия галектина-3, а в злокачественных новообразованиях определялась [22; 24; 44]. Самый большой процент экспрессии галектина-3 приходится на классический (100%) и фолликулярный вариант папиллярного рака (91,7%). Наличие же галектина-3 на клетках при фолликулярном раке отмечено в 58,8% случаев [8; 22]. Данные литературы свидетельствуют, что наличие экспрессии галектина-3 при ИГХ-исследовании говорит о злокачественности опухоли с высоким уровнем чувствительности, специфичности и точности [7, 13]. На основании упомянутых выше показателей авторы пришли к выводу, что галектин-3 может служить маркером злокачественности опухолей ЩЖ. При это одновременная экспрессия галектина-3 и HBME-1 наблюдалась в 87% папиллярных опухолей [22]. С точки зрения диагностической значимости, оптимальной панелью маркеров, характерных для рака ЩЖ, могут служить галектин-3 и его сочетание с HBME-1 [1].

Основными проявлениями злокачественного роста опухоли являются неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Неоангиогенез – формирование новых сосудов, является важнейшим пато-

генетическим звеном, поддерживающим эти свойства [45]. Рост опухолей строго зависит от неоангиогенеза, а блокирование образования новых сосудов может его подавлять [32]. Стимуляторы ангиогенеза включают такие факторы роста, как сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста [26], которые активно используются в диагностике опухолей ЩЖ наряду с матриксными металлопротеиназами (ММП). ММП – представители семейства цинковых протеаз, участвующие в протеолитической деградации различных компонентов внеклеточного матрикса, осуществляют регулируемую и модулирующую функцию в неоангиогенезе за счет их комплексного участия в инвазивном росте и метастазировании опухоли.

Уже доказано, что в процессе внеклеточного протеолиза происходит высвобождение ангиогенных ростовых факторов, формируются проангиогенные центры связывания интегрин и активные факторы клеточной миграции. Показано, что ММП-2, 7, 9 играют критическую роль в процессе неоангиогенеза и инициируют образование сосудов в начальной стадии васкуляризации опухоли [19; 45]. Экспрессия ММП 2 и 9 отмечается в папиллярных опухолях, 2 и 7 в начале процесса малигнизации фолликулярных опухолей. Ряд авторов говорит, что данные ММП не могут быть использованы как диагностические маркеры опухолевого процесса или факторы прогноза [39], но по данным других авторов ММП-2 требует более детального изучения ее влияния на инвазию и прогноз [33].

Проведенный анализ литературы показывает, что использование нескольких видов различных маркеров увеличивает точность диагностики рака ЩЖ, а использование ряда дополнительных биомаркеров может помочь разработать новые и более точные прогностические критерии. Наряду с использованием традиционных диагностических методов диагностики рака ЩЖ, нужно шире внедрять использование биомаркеров различных групп, свойств, специфичности для понимания молекулярных процессов развития рака, его прогрессирования. Все это позволит улучшить методы и способы лечения данного заболевания на молекулярном уровне.

Список литературы

1. Абросимов А.Ю. Диагностическое значение иммуноэкспрессии галектина-3, HBME-1 и цитокератина-19 в опухолях щитовидной железы различного потенциала злокачественности / А.Ю. Абросимов, Н.Ю. Двинских // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 26–31.
2. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы / А.С. Барчук // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 35–41.
3. Безруков О.Ф. Маленький рак – большая операция / О.Ф. Безруков // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 1 (45). – С. 147–151.
4. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л.М. Берштейн // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 1–8.
5. Бржезовский В.Ж. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы / В.Ж. Бржезовский, В.Л. Любаев // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 29–34.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. 3-е изд., СПб: Питер, 2006. – 368 с.
7. Вильгельм А.Э., Заика А.И., Прасолов В.С. Координированное взаимодействие мультифункциональных членов семейства р53 влияет на важнейшие процессы в многоклеточных организмах // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 180–197.
8. Двинских Н.Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая оценка злокачественности опухолей щитовидной железы: Дис... канд. мед. наук. – М.: 2010. – 32 с.
9. Исаева М.А., Богатырева З.И., Сучкова Е.Н. и др. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – № 3 (4). – С. 27–34.
10. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 32–37.
11. Кондратьева Т.Т. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы / Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.А. Врублевская // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 9–16.
12. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 17–25.
13. Недосекова Ю.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Ю.В. Недосекова, О.И. Уразова, Е.Б. Кравец, А.В. Чайковский // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1. – С. 64–71.
14. Олиферова О.С., Кналян С.В., Тальченкова Т.Е., Трынов Н.Н. Новые возможности в предоперационной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // Бюллетень ВСНУ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С. 63–67.
15. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. 2-е изд., М.: ЦВДНТ, 1995. – 372 с.
16. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 14–20.
17. Полоз Т.Л., Шкурупий В.А. Возможности дифференциальной иммуногистохимической диагностики некоторых фолликулярных опухолей щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Приложение № 1. – С. 49–51.
18. Румянцева У.В. Клинико-генетические аспекты спорадического немедуллярного рака щитовидной железы / У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, А.А. Ильин // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2(1). – С. 16–20.
19. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В. и др. Металлопротеиназы как регуляторы неангиогенеза в злокачественных новообразованиях // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 1 (21). – С. 67–71.
20. Хазиев В.В. Экспрессия цитокератинов в опухолях щитовидной железы. 3 мая 2014 года. Available at: <http://mfvt.ru/ekspressiya-citokeratinov-v-opuxolyax-shhitovidnoj-zhelezy/>
21. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. – СПб: СОТИС, 2002. – 288 с.
22. Чернухина Д.Ю., Прилуцкий А.С. Роль галектина-3, HBME-1 и цитокератина-19 в иммуногистохимической диагностике папиллярного рака щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 121–125.
23. Adela Nechifor-Boilă, Ramona Cătană, Andrada Loghin et al. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 49–56.
24. Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators // Glycoconj. J. – 2004. – Vol. 19. – P. 575–581.
25. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy // Endocrinol. Metab. Clin. – 2007. – Vol. 36. – P. 823–837.
26. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // Nature Cell Biology. – 2000. – Vol. 2. – P. 737–744.
27. Bojunga J., Zeuzem S. Molecular detection of thyroid cancer: an update // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2004. – Vol. 61. – P. 523–530.
28. Christopher R. Mchenry, Roy Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland // The Oncologist. – 2011. – Vol. 16. – P. 585–593.
29. de Matos P.S., Ferreira A.P., de Oliveira Facuri F. et al. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy // Histopathology. – 2005. – Vol. 47. – P. 391–401.
30. DeLellis R.A. Pathology and genetics of thyroid carcinoma // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 94 (8). – P. 662–669.
31. Franke W.W., Schmid E., Osborn M., Weber K. Intermediate-sized filaments of human endothelial cells // J. Cell Biol. – 1979. – Vol. 81 (3). – P. 570–580.
32. Hajitou A., Grignet-Debrus C., Devy L. et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells // The FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1802–1804.
33. Hiroyuki Nakamura, Hirohisa Ueno, Kaname Yamashita et al. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human papillary thyroid carcinomas // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 467–473.

34. Kruttibas Sethi, Siddik Sarkar, Subhasis Das et al. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer // *J. Experimental Therapeutics and Oncology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 341–352.
35. Kwan J., Baumgartner A., Chun-Mei Lu et al. BAC-FISH assays delineate complex chromosomal rearrangements in a case of post-Chernobyl childhood thyroid cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2009. – Vol. 47 (2). – P. 135–142.
36. Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F. et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 366–378.
37. Lin J.D., Chao T.C., Chen S.T. et al. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging // *Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 16. – P. 107–113.
38. Lin J.D., Hsueh C., Chao T.C. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1053–1059.
39. Marie Rydlova, Marie Ludvikova, Ivana Stankova. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: an immunohistochemical study // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2008. – Vol. 152 (1). – P. 53–60.
40. Nasr M.R., Mukhopadhyay S., Zhang S., Katzenstein A.L. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining // *Mod Pathol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1631–1637.
41. Nga M.E., Lim G.S., Soh C.H., Kumarasinghe M.P. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *Diagn. Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36. – P. 550–556.
42. Nikiforova M.N., Ciampi R., Salvatore G. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* – 2004. – Vol. 209. – P. 1–6.
43. Rosaria M. Ruggeri, Alfredo Campenni, Sergio Baldari et al. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. *Biomarker Insights*. – 2008. – Vol. 3. – P. 237–252.
44. Qingbin Song, Duguang Wang, Yi Lou et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China // *Diagnostic Pathology*. – 2011. – Vol. 6. – P. 126–132.
45. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* – 2005. – Vol. 9. – P. 267–285.
46. Trovato M. New Research Communication on Thyroid Tumor Markers. In: Sinise GA, ed. *Tumor Markers Research Perspectives*. New York, USA: Nova Science Publishers; – 2007. – P. 191–202.
47. Yoshiyuki Ban, Gou Yamamoto, Michiya Takada et al. Proteomic Profiling of Thyroid Papillary Carcinoma // *J. Thyroid Research*. – 2012. – Vol. 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/815079>.
48. Zhu X., Sun T., Lu H. et al. Diagnostic significance of CK19, Ret, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 63 (9). – P. 786–789.
5. Brzhezovskij V.Zh. Diagnostika i lechenie medulljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy / V.Zh. Brzhezovskij, V.L. Ljubaev // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 29–34.
6. Valdina E.A. Zabolevanija shhitovidnoj zhelezy. Rukovodstvo. 3-e izd., SPb: Piter, 2006. 368 p.
7. Vil'gel'm A.Je., Zaika A.I., Prasolov V.S. Koordinirovanoe vzaimodejstvie mul'tifunktional'nyh chlenov semejstva p53 vlijaet na vazhnejšie processy v mnogokletochnyh organizmah // *Molekuljarnaja biologija*. 2011. T. 45, no. 1. pp. 180–197.
8. Dvinskih N.Ju. Morfologicheskaja i immunogistohimicheskaja ocenka zlokachestvennosti opuholej shhitovidnoj zhelezy: Dis... kand. med. nauk. M.: 2010. 32 p.
9. Isaeva M.A., Bogatyreva Z.I., Suchkova E.N. i dr. Autoantitela razlichnyh urovnej specifichnosti i funkcional'nosti v patogeneze i diagnostike autoimmunnyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy // *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2007. no. 3 (4). pp. 27–34.
10. Kogan E.A. Molekuljarno-geneticheskie osnovy kancerogeneza // *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2002. T. 12, no. 3. pp. 32–37.
11. Kondrat'eva T.T. Morfologicheskaja diagnostika uzlovyh obrazovanij shhitovidnoj zhelezy / T.T. Kondrat'eva, A.I. Pavlovskaja, E.A. Vrublevsckaja // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 9–16.
12. Mihnin A.E. Rak shhitovidnoj zhelezy: diagnostika, klassifikacija, stadirovanie // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 17–25.
13. Nedosekova Ju.V. Rol' apoptoza v razvitii autoimmunnyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy / Ju.V. Nedosekova, O.I. Urazova, E.B. Kravec, A.V. Chajkovskij // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2009. no. 1. pp. 64–71.
14. Oliferova O.S., Knaljan S.V., Tal'chenkova T.E., Trynov N.N. Novye vozmozhnosti v predoperacionnoj diagnostike uzlovyh zabolevanij shhitovidnoj zhelezy // *Bjulleten' VSNU SO RAMN*. 2012. no. 4 (86). pp. 63–67.
15. Paches A.I., Propp R.M. Rak shhitovidnoj zhelezy. 2-e izd., M.: CVDNT, 1995. 372 p.
16. Pinskiy S.B., Dvornichenko V.V., Repeta O.R. Anaplasticheskiy (nedifferencirovannyj) rak shhitovidnoj zhelezy // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008. no. 8. pp. 14–20.
17. Poloz T.L., Shkurupij V.A. Vozmozhnosti differencial'noj immunogistohimicheskoj diagnostiki nekotoryh follikuljarnyh opuholej shhitovidnoj zhelezy // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2008. Prilozhenie no. 1. pp. 49–51.
18. Rumjanceva U.V. Kliniko-geneticheskie aspekty sporadicheskogo nemedulljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy / U.V. Rumjanceva, P.O. Rumjancev, A.A. Il'in // *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2006. T. 2(1). pp. 16–20.
19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Klishe E.V. i dr. Metalloproteinazy kak reguljatory neoangiogeneza v zlokachestvennyh novoobrazovanijah // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. no. 1 (21). pp. 67–71.
20. Haziev V.V. Jekspressija citokeratinov v opuholjah shhitovidnoj zhelezy. 3 maja 2014 goda. Available at: <http://mfvt.ru/ekspressiya-citokeratinov-v-opuxolyax-shhitovidnoj-zhelezy/>
21. Hmel'nickij O.K. Citologicheskaja i gistologicheskaja diagnostika zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. Rukovodstvo. SPb: SOTIS, 2002. 288 p.
22. Chernuhina D.Ju., Priluckij A.S. Rol' galectina-3, NVME-1 i citokeratina-19 v immunogistohimicheskoj diagnostike papilljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy // *Mezhdunarodnyj jendkrinologicheskij zhurnal*. 2012. no. 5 (45). pp. 121–125.
23. Adela Nechifor-Boilă, Ramona Cătană, Andrada Loghin et al. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2014. Vol. 55 (1). pp. 49–56.
24. Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators // *Glycoconj. J.* 2004. Vol. 19. pp. 575–581.

References

1. Abrosimov A.Ju. Diagnosticheskoe znachenie immunojekspressii galectina-3, NVME-1 i citokeratina-19 v opuholjah shhitovidnoj zhelezy razlichnogo potenciala zlokachestvennosti / A.Ju. Abrosimov, N.Ju. Dvinskih // *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. no. 1. pp. 26–31.
2. Barchuk A.S. Recidivy differencirovannogo raka shhitovidnoj zhelezy / A.S. Barchuk // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 35–41.
3. Bezrukov O.F. Malen'kij rak bol'shaja operacija / O.F. Bezrukov // *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2009. T. 12, no. 1 (45). pp. 147–151.
4. Bershtejn L.M. Rak shhitovidnoj zhelezy: jepidemiologija, jendokrinologija, faktory i mehanizmy kancerogeneza / L.M. Bershtejn // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, no. 1. pp. 1–8.

25. Ball D.W. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin.* 2007. Vol. 36. pp. 823–837.
26. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // *Nature Cell Biology.* 2000. Vol. 2. pp. 737–744.
27. Bojunga J., Zeuzem S. Molecular detection of thyroid cancer: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004. Vol. 61. pp. 523–530.
28. Christopher R. Mchenry, Roy Phitayakorn. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland // *The Oncologist.* 2011. Vol. 16. pp. 585–593.
29. de Matos P.S., Ferreira A.P., de Oliveira Facuri F. et al. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy // *Histopathology.* 2005. Vol. 47. pp. 391–401.
30. DeLellis R.A. Pathology and genetics of thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (8). pp. 662–669.
31. Franke W.W., Schmid E., Osborn M., Weber K. Intermediate-sized filaments of human endothelial cells // *J. Cell Biol.* 1979. Vol. 81 (3). pp. 570–580.
32. Hajitou A., Grignet-Debrus C., Devy L. et al. The anti-tumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells // *The FASEB J.* 2002. Vol. 16. pp. 1802–1804.
33. Hiroyuki Nakamura, Hirohisa Ueno, Kaname Yamashita et al. Enhanced production and activation of progelatinase A mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human papillary thyroid carcinomas // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. pp. 467–473.
34. Kruttibas Sethi, Siddik Sarkar, Subhasis Das et al. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer // *J. Experimental Therapeutics and Oncology.* 2010. Vol. 8. pp. 341–352.
35. Kwan J., Baumgartner A., Chun-Mei Lu et al. BAC-FISH assays delineate complex chromosomal rearrangements in a case of post-Chernobyl childhood thyroid cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009. Vol. 47 (2). pp. 135–142.
36. Lang B.H., Lo C.Y., Chan W.F. et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 245. pp. 366–378.
37. Lin J.D., Chao T.C., Chen S.T. et al. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging // *Surg Oncol.* 2007. Vol. 16. pp. 107–113.
38. Lin J.D., Hsueh C., Chao T.C. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. pp. 1053–1059.
39. Marie Rydlova, Marie Ludvikova, Ivana Stankova. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: an immunohistochemical study // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008. Vol. 152 (1). pp. 53–60.
40. Nasr M.R., Mukhopadhyay S., Zhang S., Katzenstein A.L. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining // *Mod Pathol.* 2006. Vol. 19. pp. 1631–1637.
41. Nga M.E., Lim G.S., Soh C.H., Kumarasinghe M.P. HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma // *Diagn. Cytopathol.* 2008. Vol. 36. pp. 550–556.
42. Nikiforova M.N., Ciampi R., Salvatore G. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 209. pp. 1–6.
43. Rosaria M. Ruggeri, Alfredo Campenni, Sergio Baldari et al. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. *Biomarker Insights.* 2008. Vol. 3. pp. 237–252.
44. Qingbin Song, Deguang Wang, Yi Lou et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China // *Diagnostic Pathology.* 2011. Vol. 6. pp. 126–132.
45. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // *J. Cell Mol.* 2005. Vol. 9. P. 267–285.
46. Trovato M. New Research Communication on Thyroid Tumor Markers. In: Sinise GA, ed. *Tumor Markers Research Perspectives.* New York, USA: Nova Science Publishers; 2007. pp. 191–202.
47. Yoshiyuki Ban, Gou Yamamoto, Michiya Takada et al. Proteomic Profiling of Thyroid Papillary Carcinoma // *J. Thyroid Research.* 2012. Vol. 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/815079>.
48. Zhu X., Sun T., Lu H. et al. Diagnostic significance of CK19, Ret, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63 (9). pp. 786–789.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;

Талалаев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 30.12.2014.