УДК: 616.441-006-089-091.8:611.44.018.53

Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі у хворих оперованих з приводу тиреоїдної патології

Володимир Вовк, Уляна Омеляш

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Львів, Україна*

Вступ. При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу хворих, оперованих з приводу тиреоїдної патології, у щитоподібній залозі виявляють різного ступеня вираженості скупчення лімфоцитів: лімфоїдні фолікули, вогнищеві і дифузні лімфоцитарні інфільтрати.

Методи. З метою визначення складу і особливостей локалізації лімфоцитарних інфільтратів проведено типове патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 15 хворих, оперованих з приводу автоімунного тиреоїдиту Хашімото, фокального тиреоїдиту та папілярного раку у поєднанні з автоімунним чи фокальним тиреоїдитом з використанням антитіл до розташованих у лімфоцитах антигенів CD3, CD8, CD20 та CD138.

Результати та висновки. При автоімунному тиреоїдиті Хашімото та фокальному тиреоїдиті CD3 та CD8 позитивні лімфоцити виявляли однаково у Т-залежних зонах, а CD20 позитивні лімфоцити у В-залежних зонах лімфоїдних фолікулів. У хворих з папілярним раком у пухлині та і прилеглих до пухлини тканинах щитоподібної залози виявляли помірно виражену інфільтрацію CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами. Однаковий склад лімфоїдних фолікулів при автоімунному тиреоїдиті Хашімото і фокальному тиреоїдиті є додатковим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного аутоімунного ураження. Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раці є проявом місцевої імунної відповіді і має важливе клінічне і прогностичне значення.

Ключові слова: щитоподібна залоза, лімфоцитарні інфільтрати, лімфоїдні фолікули, фокальний тиреоїдит, автоімунний тиреоїдит Хашімото, папілярний рак

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.04

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010
E-пошта: vovkvi@yahoo.com,
ulyanaomelyash@ukr.net

Стаття надійшла: 15.11.2019

Прийнята до друку: 20.12.2019

Опублікована онлайн: 26.01.2020

© Volodymyr Vovk,
Ulyana Omelyash, 2019

ORCID IDs

Volodymyr Vovk,
<https://orcid.org/0000-0002-8411-267X>
Ulyana Omelyash
<https://orcid.org/0000-0003-1027-2141>

Конфлікт інтересів: Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Ідея: Володимир Вовк
Дослідження: Володимир Вовк,
Уляна Омеляш
Написання статті: Володимир Вовк,
Уляна Омеляш
Редагування та затвердження остаточного
варіанта статті: Володимир Вовк

Фінансування. Дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» з терміном виконання 2018-2022 рр., номер держреєстрації 0118U000100, шифр ІН.07.00.0001.18.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2019.02.04

For correspondence:

69, Pekarska St., Lviv, 79010
E-пошта: vovkvi@yahoo.com,
ulyanaomelyash@ukr.net

Received: Nov, 15, 2019

Accepted: Dec, 20, 2019

Published online: June, 26, 2019

© Volodymyr Vovk,
Ulyana Omelyash, 2019

ORCID IDs

Volodymyr Vovk,
<https://orcid.org/0000-0002-8411-267X>
Ulyana Omelyash
<https://orcid.org/0000-0003-1027-2141>

Disclosures. No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author.

Author Contributions:

Conceptualization: *Volodymyr Vovk*
Data curation and formal analysis:
Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash.
Writing - original draft: *Volodymyr Vovk,*
Ulyana Omelyash.
Writing - review & editing:
Volodymyr Vovk.

Funding. The study presented in the article fragment of the planned scientific work of the Department of Pathology and Forensic Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University "A study of pathomorphological features of thyroid gland, cardiovascular, digestive, urinary and reproductive systems and perinatal period diseases with aim of improvement of their morphological diagnostics" with term of research work 2018-2022 years, the state registration number 0118U000100, code IH.07.00.0001.18.

Lymphocytar infiltrates in the thyroid gland of patients operated on the basis of thyroid pathology

Volodymyr Vovk, Ulyana Omelyash

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Introduction. The pathohistological examination of the surgical material of patients operated on for thyroid disease reveals in the thyroid gland a different degree of lymphocyte accumulation: lymphoid follicles, focal and diffuse lymphocytic infiltrates.

Methods. With aim to determine the composition and features of the localization of lymphocytic infiltrates in thyroid gland a typical pathohistological and immunohistochemical examination of surgical material of 15 patients operated on for autoimmune Hashimoto's thyroiditis, focal thyroiditis and thyroid papillary carcinoma in combination with autoimmune or focal thyroiditis using antibodies to the lymphocytes antigens CD3, CD8, CD20 and CD138 was made.

Results and conclusions. In Hashimoto's autoimmune thyroiditis and focal thyroiditis CD3 and CD8 positive lymphocytes equally in T-dependent zones and CD20 positive lymphocytes in B-dependent zones of lymphoid follicles were found. In patients with thyroid papillary carcinoma in the tumor and adjacent to the tumor tissue of the thyroid gland moderate infiltration of CD3 and CD8 positive lymphocytes were revealed. The same composition of lymphoid follicles in Hashimoto's autoimmune thyroiditis and focal thyroiditis is an additional argument in favor of the fact that these two diseases are different stages in the development of a single autoimmune lesion. The presence of CD8 positive lymphocytes in the tumor in thyroid papillary carcinoma is a manifestation of the local immune response and is of great clinical and prognostic importance.

Keywords: thyroid, lymphocytic infiltrates, lymphoid follicles, focal thyroiditis, autoimmune Hashimoto's thyroiditis, thyroid papillary carcinoma

Вступ. При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу хворих, оперованих з приводу тироїдної патології, у щитоподібній залозі (ЩЗ) виявляють різні скупчення лімфоцитів, зокрема лімфоїдні фолікули, вогнищеві і дифузні лімфоцитарні інфільтрати. Лімфоїдні фолікули зустрічаються при аутоімунному тироїдиті Гашімото та фокальному тироїдиті. Вогнищеві та дифузні лімфоцитарні інфільтрати виявляють при різних захворюваннях, поряд з лімфоїдними фолікулами при аутоімунному тироїдиті Га-

шімото і фокальному тироїдиті, а також при тироїдиті де Кервена, тироїдиті Ріделя, доброякісних і злоякісних пухлинах та різних формах зоба, зокрема дифузному токсичному зобі.

В нормі лімфоїдні фолікули є в органах імунної системи, зокрема селезінці, лімфатичних вузлах, мигдаликах, скупченнях лімфоїдної тканини у шлунково-кишковому тракті та інших [2,12]. Первинні фолікули побудовані з малих В-клітин, які сприяють утворенню

IgM, IgD та дендритних клітин. Паракортикальна зона складається здебільшого із Т-клітин та поодиноких В-клітин, розташована в глибині фолікула. Кількість Т- та В-клітин змінюється в залежності від реактивного стану лімфатичного вузла.

Вивченню складу і ролі лімфоцитарних інфільтратів в органах і тканинах при різних захворюваннях, зокрема при пухлинах, присвячені ряд досліджень [1, 11, 14, 15]. Наявність лімфоцитарних інфільтратів при окремих формах тироїдної патології відіграє певну патогенетичну роль і відповідно може бути врахована для удосконалення діагностики і оцінки прогнозу захворювань [3, 5, 6, 7, 13, 14, 18].

В таких умовах вивчення складу лімфоцитарних інфільтратів у ЩЗ при різних видах тироїдної патології є важливим і актуальним, тому метою досліджень стало: визначити склад і особливості локалізації лімфоцитарних інфільтратів у ЩЗ у хворих, оперованих з приводу тироїдної патології.

Матеріал і методи

Проведено типові патогістологічне та імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу 15 хворих, оперованих з приводу аутоімунного тироїдиту Гашімото (п'ять хворих), фокального тироїдиту (п'ять хворих) та папілярного раку у поєднанні з аутоімунним чи фокальним тироїдитом (п'ять хворих). Імуногістохімічне дослідження проведено з

використанням антитіл до розташованих у лімфоцитах антигенів CD3 (загальний маркер Т-лімфоцитів), CD8 (маркер субпопуляції Т-лімфоцитів), CD20 (маркер В-лімфоцитів) та CD138 (маркер плазматичних клітин). Всі використані для дослідження антитіла є маркерами мембранних антигенів. Позитивна реакція проявлялася забарвленням клітинної мембрани у коричневий колір. Кількість забарвлених позитивно певних популяцій лімфоцитів оцінювали за напівкількісною шкалою: «+» - мало клітин; «++» - середня кількість клітин; «+++» - велика кількість клітин; «-» - забарвлених клітин не виявлено.

Результати

При забарвленні гістологічних препаратів гематоксиліном та еозином у ЩЗ виявляли різні за ступенем вираженості і локалізацією лімфоцитарні інфільтрати, зокрема вогнищеві лімфоцитарні інфільтрати, лімфоїдні фолікули та інфільтрацію лімфоцитами при папілярному раку у прилеглих до пухлини тканинах ЩЗ та у пухлині (рисунки 1, 2, 3).

За результатами імуногістохімічного дослідження при аутоімунному тироїдиті Гашімото та фокальному тироїдиті CD3 та CD8 позитивні лімфоцити виявляли однаково у Т-залежних зонах, а CD20 позитивні лімфоцити у В-залежних зонах лімфоїдних фолікулів (таблиця 1, рисунок 2). У всіх випадках у лімфоїдних фолікулах переважали CD20 позитивні В-лімфоцити у порівнянні

А

Б

Рис. 1. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі. А. Вогнищеві інфільтрати. Забарвлено гематоксиліном та еозином. x400. Б. А. Лімфоїдний фолікул. Забарвлено гематоксиліном та еозином. x400.

Таблиця 1

Ступінь вираженості інфільтрації CD3-, CD8-, CD20- та CD138-позитивними лімфоцитами у щитоподібній залозі при автоімунному тироїдиті Гашімото, фокальному тироїдиті та папілярному раку з лімфоцитарними інфільтратами

Використані антитіла до антигенів	Досліджувані групи		
	Автоімунний тироїдит Гашімото n=5	Фокальний тироїдит n=5	Папілярний рак з лімфоцитарними інфільтратами n=5
CD3	++	++	++
CD8	+	+	+
CD20	+++	+++	++
CD138	-	-	-

Рис. 2. Лімфоїдні фолікули у щитоподібній залозі при автоімунному тироїдиті Хашімото. А. Забарвлено гематокси-ліном та еозином. x100. Б. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD20. x100. В. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD3. x100. Г. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD8. x100.

Рис. 3. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі при папілярному раку. А. Лімфоцитарні інфільтрати у прилеглих до пухлини тканинах залози. Забарвлено гематоксиліном та еозином. x400. Б. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Забарвлено гематоксиліном та еозином. x400. В. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD3. x400. Г. Лімфоцитарні інфільтрати у пухлині. Імуногістохімічна реакція з антитілами до рецептора CD8. x400.

з CD3 та CD8 позитивними Т-лімфоцитами. Однаковий склад лімфоїдних фолікулів при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті є важливим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного автоімунного ураження.

У хворих з папілярним раком у пухлині та і прилеглих до пухлини тканинах щитоподібної залози виявляли помірно виражену інфільтрацію CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами (таблиця 1, рисунок 3). Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раку є найвіро-

гідніше проявом імунної відповіді на пухлину і має важливе прогностичне значення.

Обговорення

За результатами проведеного рядом авторів широкого мета-аналізу пацієнти з папілярним раком ЩЗ у поєднанні з автоімунним тироїдитом Гашімото мають кращий клінічний перебіг і кращий прогноз у порівнянні з пацієнтами з папілярним раком без автоімунного тироїдиту Гашімото [3, 13]. Подібну залежність між наявністю у пухлині інфільтрації CD8 позитивними Т-лімфоцитами і кращим клінічним перебігом захворювання виявлено при гепатоцелюлярній карциномі і

раку молочної залози [1, 15]. Цю особливість дослідники рекомендують використати для розробки методів імунотерапії вказаних пухлин із застосуванням CD8 позитивних Т-лімфоцитів. Слід зауважити, що автоімунний тироїдит Гашімото і папілярний рак зустрічаються часто в одного пацієнта як поєднані захворювання. За даними ряду досліджень у хворих на автоімунний тироїдит Гашімото у ЩЗ виникають зміни, які сприяють розвитку папілярного раку [5-10, 14, 17, 18, 21]. Інші дослідники вказують на те, що розвитку автоімунного тироїдиту Гашімото та папілярного раку ЩЗ можуть сприяти одні і ті ж факто-

ри, зокрема тривале надмірне поступлення в організм йоду [5, 8, 9]. Отримані результати, дозволяють зробити висновки:

1. Лімфоїдні фолікули у ЩЗ при автоімунному тироїдиті Гашімото і фокальному тироїдиті є однаковими за клітинним складом, що є додатковим аргументом в користь того, що ці два захворювання є різними стадіями в розвитку одного автоімунного ураження.
2. Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярному раку є проявом місцевої імунної відповіді і має важливе клінічне і прогностичне значення.

Література/References

1. An JL, Ji QH, An JJ, Masuda S, Tsuneyama K. Clinicopathological analysis of CD8-positive lymphocytes in the tumor parenchyma and stroma of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2014; 8(5):2284-2290.
2. Ashton-Key M, Wright D, Wright D. Diagnostic lymph node pathology. 3rd edition. CRC Press, 2018. 216 p.
3. Borowczyk M, Janicki A, Dworacki G, Szczepanek-Parulska E, Danieluk M, Barnett J, Antonik M, Kałużna M, Bromińska B, Czepczyński R, Bączek M, Ziemnicka K, Ruchała M. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019 Jan;42(1):45-52. doi:10.1007/s40618-018-0882-4.
4. Chernenko OV, Sulaeva OM, Chuba VY, Ohryz'ko TV, Larin OS. Rol' makrophagiv u progresuvanni papilarnoro raku schytopodobnoj zalozy. *Ukrainskyj zhurnal medycyny, biologii i sportu.* 2018; 6(15):188-192.
5. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25(12):656-64.
6. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Paparo SR, Antonelli A. Thyroid autoimmune disorders and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019 May 31. pii:S1044-579X(18)30159-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.019.
7. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, Conzo G, Latteri M, Cipolla C. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. *BMC Endocr Disord.* 2019 May 29;19(Suppl 1):26. doi: 10.1186/s12902-019-0351-x.
8. Harach HR, Ceballos GA. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. *Endocr Pathol.* 2008; 19(4):209-220.
9. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(6):701-706.
10. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget.* 2017; 8(37):62414-62424.
11. Laugel B, Cole DK, Clement M, Wooldridge L, Price DA, Sewell AK. The multiple roles of the CD8 coreceptor in T cell biology: opportunities for the selective modulation of self-reactive cytotoxic T cells. *J Leukoc Biol.* 2011; 90(6):1089-1099.
12. Mills SE. *Histology for pathologists.* 4th Edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1328 p.
13. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS et al. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: A meta-analysis of observational studies. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018; 33(4):473-484.
14. Nicolson NG, Brown TC, Korah R, Carling T. Immune cell infiltrate-associated dysregulation of DNA repair machinery may predispose to papillary thyroid carcinogenesis. *Surgery.* 2020; 167(1):66-72.
15. Peng GL, Li L, Guo YW, Yu P, Yin XJ, Wang S et al. CD8+ cytotoxic and FoxP3+ regulatory T lymphocytes serve as prognostic factors in breast cancer. *Am J Transl Res.* 2019;11(8):5039-5053.
16. Pessôa-Pereira D, Medeiros MFDS, Lima VMS, Silva JCD Jr, Cerqueira TLO, Silva ICD, Fonseca LE Jr, Sampaio LJJL, Lima CRA, Ramos HE. Association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a Brazilian single-centre case series. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Mar-Apr;63(2):97-106. doi: 10.20945/2359-3997000000120.

17. Resende de Paiva C, Grønhøj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol.* 2017;7:53. doi: 10.3389/fonc.2017.00053. eCollection 2017.
18. Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, Yilmaz Y, Vovk V, Chiappetta G, Qumsiyeh MB, Rothstein JL, Fusco A, Santoro M, Zitzelsberger H, Tallini G. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6):2414-2423.
19. Schmidt N, Flecken T, Thimme R. Tumor-associated antigen specific CD8+ T cells in hepatocellular carcinoma – a promising target for immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014; 3(9):e954919.
20. Vita R, Ieni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018 Dec;19(4):301-309. doi: 10.1007/s11154-018-9474-z.
21. Vovk VI, Omelyash UV. Papilarnyi rak ta avtoimunnyi thyreoidyt Hashimoto u chvorych, operovanyh z pryvody zachvoriuvan' schytopodobnoy zalozy v umovach Prykarpatskoho endemichnoho regionu zoba. *Morphologia.* 2019; 13(3):22-25.