

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.117

Цитологічні та імуноцитохімічні прогностичні чинники радіюодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози

Г.В. Зелінська

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мета — виявлення кореляції цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктах метастазів, виявлених у поопераційний період, та їх здатності до накопичення радіюоду. **Матеріал і методи.** Порівнювали частоту виявлення цих ознак у пунктах радіюодрезистентних (РЙРМ), радіюодчутливих метастазів (РЙЧМ) і загальній групі метастазів тиреоїдних папілярних карцином та зіставляли отримані дані з частотою виявлення ознак кістозної дегенерації в гістологічних препаратах РЙРМ і загальної популяції метастазів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЦЗ). Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл проти тиреоїдної пероксидази, цитокератину № 17 проводили на матеріалі пункційних біопсій 42 метастазів ПРЦЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіюодтерапією, та 50 метастазів, виявлених після тиреоїдектомії та радіюодтерапії (35 — РЙРМ, 15 — РЙЧМ). Проаналізовано висновки патогістологічного дослідження 42 метастазів ПРЦЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіюодтерапією, та 35 РЙРМ. Статистичне опрацювання даних виконували за методами Колмогорова – Смирнова, Манна – Уїтні та кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 11.0. **Результати.** За допомогою кореляційного аналізу виявлено значущий зв'язок між радіюодрезистентністю та наявністю кістозної дегенерації (Фі-коефіцієнт кореляції $-0,5$, тетракоричний коефіцієнт кореляції $-0,7$). Отримані дані, а також той факт, що ознаки кістозної дегенерації легко визначаються на матеріалі ТАПБ, дозволяють запропонувати визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктах метастазів ПРЦЗ, виявлених у поопераційний період, для прогнозування їх радіюодрезистентності та, відповідно, визначення тактики їх лікування (радіюодтерапія або хірургічне лікування). Кореляційний аналіз наявності ознак кістозної дегенерації, експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в групі РЙРМ ПРЦЗ показав, що вони є незалежними чинниками прогнозу нечутливості до радію

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

ойодтерапії. **Висновки.** Уперше показано, що радіюдрезистентність метастазів ПРЩЗ корелює з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в метастазах, виявлених у поопераційний період, що може використовуватись як новий метод цитологічного прогнозування радіюдрезистентності та ефективності радіюдтерапії. Наявність кістозної дегенерації та експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у поопераційний період, є незалежними цитологічними прогностичними чинниками радіюдрезистентності ПРЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія, кістозна дегенерація, радіюдрезистентні метастази, тиреоїдна пероксидаза, цитокератин № 17.

Попри сприятливий прогноз папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) у більшості випадків характерним для нього є лімфогенне метастазування в регіональні лімфовузли, яке трапляється в середньому в 30-50% хворих. За даними різних авторів, ця цифра коливається від 39% до 90% [1, 2]. У поопераційний період навіть після проведення тиреоїдектомії та наступної радіюдтерапії у хворих на ПРЩЗ можуть з'являтися як радіюдрезистентні метастази, для яких радіюдтерапія є неефективною (7-20% випадків), так і метастази, які накопичують радіюд і можуть бути успішно виліктованими за його допомогою [3, 4]. Можливість прогнозування ефективності радіюдтерапії метастазів ПРЩЗ може допомогти клініцистам визначити оптимальну тактику їх лікування (радіюдтерапія або хірургічне лікування). Вирішення питання раннього передбачення здатності метастазів тиреоїдних папілярних карцином до накопичення радіюду може ґрунтуватись на визначенні цитологічних особливостей тиреоцитів у пунктатах метастазів. Відсутність наукових даних про такі особливості спонукало до проведення відповідних досліджень.

Метастази ПРЩЗ у лімфатичних вузлах можуть мати солідну або кістозну будову. За даними різних авторів, у 21-50% випадків метастази ПРЩЗ у лімфатичних вузлах мають ознаки кістозної дегенерації (КД) [5-8]. Кістозні ділянки можуть займати від 25% до 50% усього лімфатичного вузла у вигляді дрібних кістозних порожнин, множинних або поодиноких, або в 6% випадків цілком заповнюють лімфатичний вузол, який тоді стає кістозним утворенням [5, 9]. Кістозні зміни тиреоїдних новоутворень є результатом деструктивних процесів, таких як геморагії, що виникають усередині існуючих

фолікулярних порожнин [9]. Оскільки кістозна рідина займає певну частину об'єму метастазу, можна припустити, що зв'язування радіоактивного йоду, а отже, й ефективність лікування буде зменшено. У літературі є дані лише про відсутність зв'язку між наявністю кістозних змін у первинній папілярній карциномі і тривалістю життя пацієнтів [10]. Даних досліджень кореляції наявності КД у метастатичних лімфатичних вузлах у хворих на ПРЩЗ та їх йоднакопичувальної здатності не знайдено взагалі.

Метою даної роботи був пошук кореляції цитологічних ознак КД у пунктатах метастазів, виявлених у післяопераційний період у хворих на ПРЩЗ, та їх здатності до накопичення радіюду шляхом порівняння частоти виявлення ознаки КД у пунктатах радіюдрезистентних (РЙРМ), радіюдчутливих метастазів (РЙЧМ) і загальній групі метастазів ПРЩЗ та зіставлення отриманих даних із частотою виявлення ознаки КД у гістологічних препаратах РЙРМ і в загальній популяції метастазів ПРЩЗ.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на матеріалі тонкогolkових аспіраційних пункційних біопсій 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед проведенням тиреоїдектомії та радіюдтерапії, та 50 метастазів, виявлених після тиреоїдектомії та радіюдтерапії (35 –РЙРМ, 15 – РЙЧМ). Проведено аналіз патогістологічних досліджень препаратів 42 метастазів ПРЩЗ, виявлених перед тиреоїдектомією та радіюдтерапією, та 35 РЙРМ. Гістологічне дослідження виконано в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Цитологічні дослідження проводили на пунктах, фіксованих метанолом і забарвлених за методом Романовського. Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом із використанням мноклональних антитіл миші до цитокератину № 17 (клон Е3) і тиреоїдної пероксидази (клон ТРО-47, DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти гаммаглобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин добарвлювали розчином гематоксиліну. Статистичне опрацювання даних виконували методами Колмогорова – Смирнова, Манна – Уїтні та кореляційного аналізу. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 11.0.

Результати та обговорення

Результати проведених порівняльних цитологічних досліджень пунктів метастазів ПРЩЗ, виявлених у поопераційний період (після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії), продемонстрували, що «тлом» пунктів метастазів, які накопичували радіоїод, є лімфоїдні елементи різного ступеня зрілості (зрілі лімфоцити, лімфобласти, пролімфоцити, плазматичні клітини, еозинофіли, базофіли), тобто цитологічна картина відповідає реактивній гіперплазії лімфатичного вузла. Водночас у 80% РЙРМ клітини метастазу було розташовано в кістозній рідині, тобто спостерігались ознаки кістозної дегенерації (наявність кістозної рідини з гемосидерофагами). На відміну від РЙРМ, у загальній популяції метастазів, виявлених перед тиреоїдектомією та радіоїодтерапією, ознаки КД спостерігали лише у 23% випадків.

За нашими результатами та даними літератури, цитологічною ознакою кістозної дегенерації новоутворень є наявність кістозної рідини та великої кількості макрофагів і гемосидерофагів [11, 12] (рис.). Ознаки кістозної дегенерації добре реєструються як на цитологічних препаратах, так і під час патогістологічного дослідження новоутворень ЩЗ. Тому ми порівняли за частотою виявлення кістозної дегенерації в гістологічних препаратах дві групи метастазів ПРЩЗ – групу РЙРМ, що з'явилися після тиреоїдектомії та курсу радіоїодтерапії, із загальною групою метастазів ПРЩЗ, виявлених перед проведенням тиреоїдектомії та радіоїодтерапії.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено значущий зв'язок між радіоїодрезистентністю та наявністю кістозної дегенерації (Фі-коефіцієнт кореляції $-0,5$, тетракоричний коефіцієнт кореляції $-0,7$). Можна дати таке пояснення цьому феномену. Ферменти та антигени, які беруть участь в акумуляції клітинами йоду (йодпероксидаза, NaI-симпортер) присутні в мембранах тиреоцитів [13], а не в кістозній рідині. Крім того, та частка маси лімфовузла, яку безпосередньо задіяно у зв'язуванні ізотопу радіоїоду в кістозно дегенеруючих вузлах, буде меншою, ніж у метастазах однорідної будови. Саме тому кістозно дегенеруючі метастази, найімовірніше, будуть проявляти радіоїодрезистентність.

Отримані статистичні дані, а також той факт, що ознаки кістозної дегенерації легко визначаються на матеріалі ТАПБ, дозволяють запропонувати визначення цитологічних ознак кістозної дегенерації в пунктах метастазів ПРЩЗ, виявлених у поопераційний період, для прогнозування їх радіоїодрезистентності та, відповідно, визначення тактики їх лікування (радіоїодтерапія або хірургічне лікування). Спосіб використання виявлення цитологічної ознаки кістозної дегенерації в пунктах виявлених після операції метастазів ПРЩЗ для прогнозу радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії може бути запропонованим для практичного використання.

Як видно з таблиці, частота визначення кістозної дегенерації в цитологічних препаратах дещо перевищує таку в гістологічних. Це можна пояснити тим, що за допомогою ТАПБ

як видно з таблиці, частота визначення кістозної дегенерації в цитологічних препаратах дещо перевищує таку в гістологічних. Це можна пояснити тим, що за допомогою ТАПБ

Таблиця. Ілюстрація частоти ознаки кістозної дегенерації в загальній популяції метастазів папілярних карцином щитоподібної залози і в групах радіоїодрефрактерних і радіоїодчутливих метастазів

Метастази (n)	Наявність цитологічної ознаки (n)	Наявність гістологічної ознаки (n)	% метастазів із цитологічною ознакою	% метастазів із гістологічною ознакою
Загальна популяція	42	10	23	23
Радіоїодрефрактерні	35	28	80	72
Радіоїодчутливі	15	0	0	-

Оригінальні дослідження

новоутворень ЩЗ цитологічні ознаки КД (наявність кістозної рідини з гемосидерофагами) можуть бути отриманими з відносно невеликих кіст на початку процесу.

У наших попередніх дослідженнях показано, що експресія цитокератину № 17 (ЦК-17) у клітинах ПРЩЗ і тиреоїдної пероксидази в тиреоцитах метастазів, виявлених у поопераційний період, є імуноцитохімічними передопераційними прогностичними чинниками радіоїодрезистентності [14]. З огляду на це бажано було визначити, чи є експресія ЦК-17 і тиреоїдної пероксидази та наявність кістозної дегенерації незалежними чинниками прогнозу радіоїодрезистентності. Із цією метою визначали експресію ЦК-17 у групах метастазів, аналогічних тим, в яких досліджували наявність кістозної дегенерації. Різниця між РЙРМ і загальною групою метастазів ПРЩЗ за відносним вмістом клітин, що експресують ЦК-17, виявилась вірогідною: $p=0,000032$ за критерієм Манна – Уїтні та $p<0,001$ за критерієм Колмогорова – Смирнова). Ці дослідження підтвердили наші попередні висновки про існування зв'язку між експресією ЦК-17 і радіоїодрезистентністю.

Кореляційний аналіз наявності ознак кістозної дегенерації та експресії ЦК-17 у групі РЙРМ показав, що вони є незалежними чинниками прогнозу нечутливості до радіоїодтерапії. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, який дорівнював $-0,03$, свідчить про відсутність кореляційного взаємозв'язку між цими чинниками ($p=0,9$).

Кореляційний аналіз наявності цитологічної ознаки кістозної дегенерації та експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах РЙРМ також засвідчив відсутність кореляційного взаємозв'язку між цими чинниками (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $-0,061967$). Тобто, наявність кістозної дегенерації та експресія тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у поопераційний період, також є незалежними цитологічними прогностичними чинниками їх радіоїодрезистентності.

Застосування трьох незалежних цитологічних прогностичних чинників може, з одного боку, значно підвищити точність прогнозування радіоїодрезистентності, а з іншого — дозволяє визначити її в тих випадках, коли один із чинників не виявляється в досліджуваних метастазах.

Висновки

1. Уперше показано, що радіоїодрезистентність метастазів папілярного раку щитоподібної залози корелює з наявністю цитологічних ознак кістозної дегенерації в метастазах, виявлених у поопераційний період, що може використовуватись як новий метод цитологічного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії.
2. Наявність кістозної дегенерації та експресії цитокератину № 17 і тиреоїдної пероксидази в метастазах, виявлених у поопераційний період, є незалежними цитологічними прогностичними чинниками радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. Оскільки ці чинники проявляються незалежно, доцільно їх сумісне використання для точнішого визначення радіоїодрезистентності метастазів.

Список використаної літератури

1. Kim SM, Chun KW, Chang HJ, Kimetal BW, Lee YS, Chang HS, Park CS. Solitary lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014; 12:109.
2. Vayisoglu Yu, Ozcan C. Involvement of level IIb lymph node metastasis and dissection in thyroid cancer. *Gland Surgery.* 2013;2(4):180-5.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
4. Busaidy N, Cabanillas M. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 618985. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/618985>
5. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2002;178(3):693-7.
6. Ahuja A, Ng C, King W, Metreweli C. Solitary cystic nodal metastasis from occult papillary carcinoma of the thyroid mimicking a branchial cyst: a potential pitfall. *Clin Radiol.* 1998; 53(1):61-3.
7. Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol.* 1995; 50(4):229-31.
8. Ucan B, Kizilgul M, Ozbek M, Caliskan M, Saylam G, et al. Occult multifocal thyroid papillary carcinoma with cystic lymph nodes metastases. *Endocrinol Metab Syndr.* 2017;6(5):276.
9. Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Cytologic features of metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes. *Acta Cytol.* 2002;46(6):1043-8.
10. Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound.* 2003;31(1): 21-5.
11. Ustün M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;27(6):387-92.
12. Mokhtari M, Kumar PV, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *J Cytol.* 2016 Jul-Sep;33(3):120-4.
13. Nilsson M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. *Exp Clin Endocrin Diabetes.* 2001;109 (1):13-7.

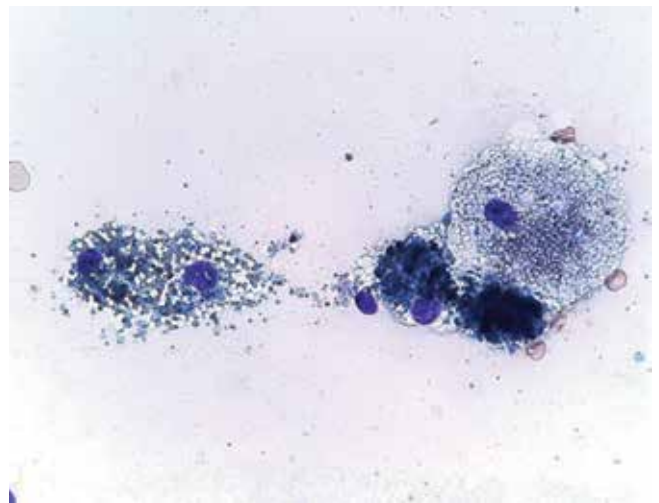
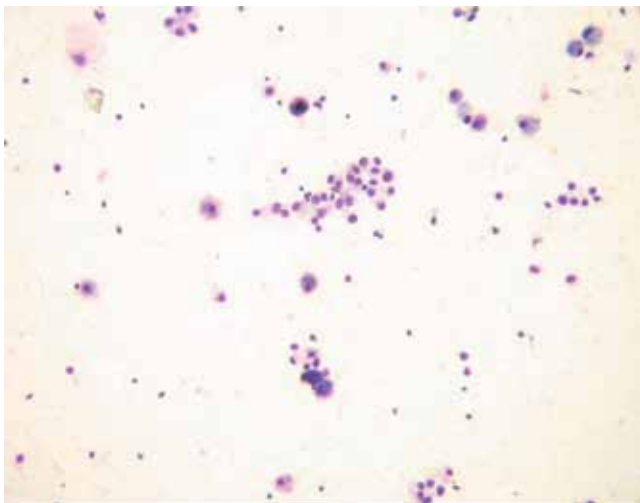
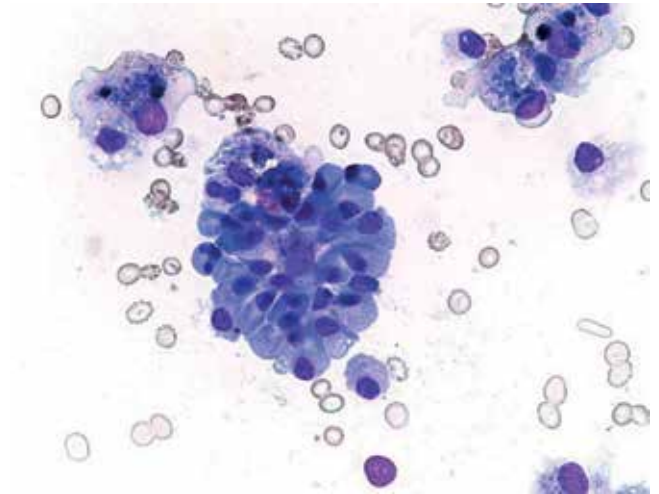
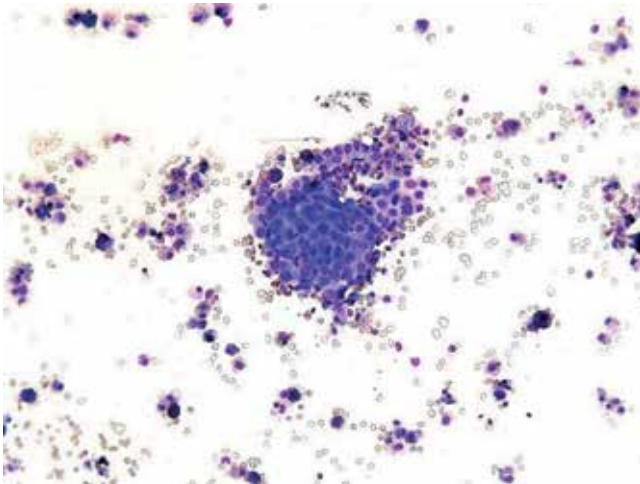


Рис. Ознаки кистозної дегенерації (кістозна рідина з гемосидерофагами та макрофагами) та епітеліальні клітини в метастазі папілярного раку щитоподібної залози. Забарвлення за Романовським, $\times 40$.

14. Зелінська ГВ, Марков ВВ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Устименко ГЯ, Моторний ЄО. Цитологічні досягнення у прогнозуванні радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози в допомогу радіологам. Український радіологічний журнал. 2013;21 (3):313-5. (Zelins'ka HV, Markov VV, Kulinichenko HM, Hulevatyy SV, Ustymenko HYa, Motorny YeO. Cytological achievements in predicting radioiodine resistance of papillary thyroid cancer to help radiologists. Ukrayins'kyu radiolohichnyy zhurnal. 2013;21 (3):313-5).

(Надійшла до редакції 06.05.2019 р.)

Цитологические и иммуноцитохимические прогностические факторы радиоїодрезистентности метастазов папиллярного рака щитовидной железы

А.В. Зелинская

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель — выявление корреляции цитологических признаков кистозной дегенерации в пунктах метастазов, выявленных в послеоперационный период, и их способности

к накоплению радиоїода. **Материал и методы.** Сравнивали частоту выявления этих признаков в пунктах радиоїодрезистентных (РЙРМ), радиоїодчувствительных метастазов (РЙЧМ) и общей группе метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) и сопоставляли полученные данные с частотой выявления признаков кистозной дегенерации в гистологических препаратах РЙРМ и общей популяции метастазов ПРЩЖ. Цитологические и иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител против тиреоидной пероксидазы, цитокератина № 17 проводили на материале пункционных биопсий 42 метастазов ПРЩЖ, выявленных до проведения тиреоидэктомии и радиоїодтерапии, и 50 метастазов, выявленных после тиреоидэктомии и радиоїодтерапии (35 — РЙРМ, 15 — РЙЧМ). Проанализированы результаты патогистологического исследования 42 метастазов ПРЩЖ, выявленных до тиреоидэктомии и радиоїодтерапии, и 35 РЙРМ. Статистическую обработку данных проводили по методам Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни и корреляционного анализа. Расчеты выполнены в пакете Statistica 11.0. **Результаты.** При помощи корреляционного анализа установлена значимая связь

Оригинальні дослідження

между радиоiodрезистентностью и наличием кистозной дегенерации (Фи-коэффициент корреляции $-0,5$, тетракорический коэффициент корреляции $-0,7$). Полученные статистические данные, а также тот факт, что признаки кистозной дегенерации легко определяются в материале ТАПБ, позволяют предложить выявление цитологических признаков кистозной дегенерации в пунктатах метастазов ПРЩЖ, выявленных в послеоперационный период, для прогнозирования их радиоiodрезистентности и, соответственно, определения тактики их лечения (радиоiodтерапия или хирургическое лечение). Корреляционный анализ наличия признаков кистозной дегенерации, экспрессии цитокератина № 17 и тиреоидной пероксидазы в группе РЙРМ ПРЩЖ показал, что они являются независимыми факторами прогноза нечувствительности к радиоiodтерапии. **Выводы.** Впервые показано, что радиоiodрезистентность метастазов ПРЩЖ коррелирует с наличием цитологических признаков кистозной дегенерации в метастазах, выявленных в послеоперационный период, что может использоваться как новый метод дооперационного прогнозирования радиоiodрезистентности и эффективности радиоiodтерапии. Наличие кистозной дегенерации и экспрессии цитокератина № 17 и тиреоидной пероксидазы в метастазах, выявленных в послеоперационный период, являются независимыми цитологическими прогностическими факторами радиоiodрезистентности ПРЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, кистозная дегенерация, радиоiodрезистентные метастазы, тиреоидная пероксидаза, цитокератин № 17.

Cytological and immunocytochemical radioiodine resistance prognostic factors of papillary thyroid cancer metastases

A.V. Zelinskaya

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Aim — to find out the correlation of cytological signs of cystic degeneration in punctates of metastases detected in the postoperative period and their ability to accumulate radioiodine. The comparison of the frequency of detection of this feature in the punctures of radioiodine resistant, radioiodine-sensitive metastases and the common group of thyroid papillary carcinoma metastases and the comparison of the obtained data with the frequency of detect-

ing the signs of cystic degeneration in the histological findings of radioiodine-resistant metastases and the general population of papillary thyroid carcinoma. **Material and methods.** Cytomorphological and immunocytochemical studies using monoclonal anti-thyroid peroxidase antibodies, cytokeratin No.17 were performed on the basis of puncture biopsies of 42 papillary thyroid carcinoma metastases detected prior to thyroidectomy and radioiodine therapy and 50 metastases detected after treatment (35-radioiodine-resistant metastases, 15- radioiodine-uptake metastases). The analysis of pathological findings of 42 papillary carcinoma metastases revealed prior to thyroidectomy and radioiodine therapy and 35 radioiodine resistant metastases was conducted. The statistical processing of the data was done using the non-parametric Kolmogorov – Smirnov method, Mann – Whitney method and the method of correlation analysis. The calculations are made in the package Statistica 11.0. **Results.** Using correlation analysis, it was established that the relationship between radioiodine resistance and the presence of cystic degeneration is inverse and significant (the fi-coefficient of correlation is $-0,5$, the tetrachoric correlation coefficient is $-0,7$). The obtained statistical data, as well as the fact that the signs of cystic degeneration are easily determined in the punctious material allows you to propose the definition of cytological signs of cystic degeneration in punctates of papillary thyroid carcinoma detected in the postoperative period to predict their radioiodine resistance and, accordingly, determine the tactics of their treatment (radioiodine therapy or surgical treatment). Correlation analysis of the presence of signs of cystic degeneration, cytokeratin № 17 expression and thyroid peroxidase in the group of radioiodine resistant papillary carcinoma metastases showed that they act as independent factors for the prediction of insensuality to radioiodine therapy. **Conclusion.** It has been shown for the first time that radioiodine resistance of papillary thyroid cancer metastases correlates with the presence of cytological signs of cystic degeneration in metastases detected in the postoperative period, which can be used as a new method for preoperative prediction of radioiodine resistance and radioiodine therapy efficiency. The presence of cystic degeneration and expression of cytokeratin No. 17 and thyroid peroxidase in metastases detected in the postoperative period act as independent cytological prognostic factors of the radioiodine resistance of papillary thyroid cancers.

Keywords: thyroid, papillary carcinoma, fine needle aspiration puncture biopsy, cystic degeneration, radioiodine metastases, thyroid peroxidase, cytokeratin № 17.