

Результати лікування хворих з віддаленими метастазами в легені

Група	n	Ремісія				Продовження лікування	
		повна		неповна		n	%
		n	%	n	%		
Діти	60	38	63,3	16	26,7	6	10,0
Підлітки	36	22	61,1	9	25,0	4	11,1
Дорослі	63	42	66,7	7	11,1	12	19,0
Разом	159	102	63,7	32	20,9	22	13,4

Примітка. Статистичні дані стосуються 159 пацієнтів, включно 3 летальні випадки.

Таблиця 2

Кількість курсів радіоїодотерапії, необхідної для досягнення повної ремісії

Група	n	Кількість курсів терапії, n (%)				
		1	2	3–4	5–10	Понад 10
Діти	38	2 (5,3)	9 (23,7)	16 (42,1)	9 (23,7)	2 (5,3)
Підлітки	22	0	4 (18,2)	7 (31,8)	10 (45,5)	1 (4,5)
Дорослі	35	4 (11,4)	9 (25,7)	18 (51,4)	7 (20,0)	4 (11,4)
Разом	102	6 (5,9)	22 (21,6)	41 (40,2)	26 (25,5)	7 (6,9)

Таблиця 3

Порівняльний аналіз результатів лікування дітей, народжених до і після аварії на ЧАЕС

Група	n	Повна ремісія		Неповна ремісія		Продовження лікування	
		n	%	n	%	n	%
Народжені до аварії	48	32	66,7	14	29,2	2	4,2
Народжені після аварії	12	6	50,0	2	16,7	4	33,3

Проведений аналіз показав, що відсоток випадків повної і часткової ремісії у групах суттєво не відрізнявся (таблиця 3). Не було виявлено різниці у кількості проведених курсів радіоїодотерапії для досягнення повної ремісії захворювання —  $(4 \pm 3)$  у дітей, народжених до аварії, і  $(3 \pm 1)$  у пацієнтів, народжених після неї.

Таким чином, ефективність лікування легеневих метастазів папілярних карцином щитоподібної залози є досить високою — повна ремісія захворювання спостерігається більш ніж у 60% хворих незалежно від їх віку та факту радіаційного опромінення.

### Література

1. DeLelis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch. / *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours* – Lyon: IARC Press, 2004. – 320 p.
2. Ellison L.F., Wilkins K. // *Health Rep.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 7–16.
3. McNally R.J., Blakey K., James P.W. et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 615–622.
4. Reiners Ch. // *Best. Pract. Res.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 989–1007.
5. Kachuri L., Ellison L.F., Semenciw R. // *Chronic. Dis. Int. Can.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 69–80.
6. Ronga G., Filesi M., Montesano T. et al. // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2004. – Vol. 48. – P. 12–19.
7. Tronko M., Bogdanova T., Voskoboynik L. et al. // *Experimental. oncology.* – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 200–204.
8. LiVolsi V.A., Abrosimov A.A., Bogdanova T.I. et al. // *Clin. Oncology.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 261–267.

Ганна Володимирівна Зелінська,  
Валентин Васильович Марков,  
Галина Миколаївна Кулініченко,  
Сергій Васильович Гулеватий,  
Ганна Яківна Устименко,  
Євген Олегович Моторний

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

### Цитологічні досягнення у прогнозуванні радіоїодорезистентності папілярного раку щитоподібної залози в допомогу радіологам

### Cytology achievements in prognosis of radioiodine resistance of papillary thyroid cancer to help radiologists

**Summary.** Some new cytological methods of pre-operative prediction radioiodine resistance of papillary thyroid cancer by detection of immunocytochemical markers in puncture material are reported. Determination of cytokeratin 17 is performed in punctates of primary papillary carcinomas. This allows to predicts the likelihood of radioiodine resistant metastases. Determination of thyroid peroxidase is carried out in the punctates of metastases identified in the post-operative period, which allows to determine the state of these metastases in relation to radioiodine before using it.

This will allow clinicians to choose the right tactics of treatment (radioiodine therapy only or surgical removal of the metastasis).

**Key words:** papillary thyroid carcinoma, cytological diagnosis, prognosis, radioiodine resistant metastases, cytokeratin-17, thyroid peroxidase.

**Резюме.** Представлены новые цитологические методы дооперационного прогнозирования радиоiodорезистентности метастазов папиллярного рака щитовидной железы при помощи выявления иммуноцитохимических маркеров в пункционном материале. Определение цитокератина-17 осуществляется в пунктатах первичных папиллярных карцином и позволяет прогнозировать вероятность появления радиоiodорезистентных метастазов. Определение тиреоидной пероксидазы проводят в пунктатах метастазов, выявленных в послеоперационном периоде, что позволяет определить статус этих метастазов по отношению к радиоiodу еще до его использования.

Это даст возможность клиницистам выбрать правильную тактику лечения (радиоiodотерапия или хирургическое удаление метастаза).

**Ключевые слова:** папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, прогноз, радиоiodорезистентные метастазы, цитокератин-17, тиреоидная пероксидаза.

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, прогноз, радиоiodорезистентні метастази, цитокератин-17, тиреоїдна пероксидаза.

Незважаючи на переважно ефективне лікування папілярного раку (ПР) щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою радиоiodу, в деяких випадках виявляють метастази, навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радиоiodотерапією. Найбільшою проблемою є діагностика і лікування радиоiodорезистентних метастазів (РІРМ), клітини яких втрачають здатність до накопичення радиоiodу і радиоiodотерапія для них стає неефективною [1, 2]. Запізнення у виявленні метастазів різко погіршує показники виживання хворих на рак ЩЗ [3]. Тому дуже важливим є доопераційне прогнозування розвитку радиоiodорезистентних метастазів ПР ЩЗ та передбачення статусу стосовно накопичення радиоiodу метастазів, виявлених в післяопераційному періоді. З цією метою ми пропонуємо використовувати розроблені нами цитологічні методи на основі імуноцитохімічного визначення тиреоїдної пероксидази (ТПО) та цитокератину-17 (ЦК-17) в пунктатах, які допомагатимуть клініцистам визначати оптимальну тактику лікування.

У роботі використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкоіглових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 8 до 40 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радиоiodотерапію в клініці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України. Імуноцитохімічні дослідження проводили в пунктатах 22 первинних пухлин ПР ЩЗ, виявлених до проведення тиреоїдектомії та на пунктатах 42 метастазів папілярного раку ЩЗ, які були знайдені після проведення тотальної тиреоїдектомії та радиоiodотерапії. 30 з них були резистентними до діагностичної дози радиоактивного йоду, а 12 накопичували радиоiod.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Романовського [4].

Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) миші проти цитокератину 17 – клон Е3 (DakoCytomation, Данія) та за допомогою МКАТ ТРО-47 проти тиреоїдної пероксидази (DakoCytomation, Данія).

У другому шарі використовували антитіла проти гамма-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дозбарвлювали розчином гематоксиліну.

Статистично дані опрацьовували за непараметричним методом Колмогорова–Смирнова, Манна–Уїтні та методом кореляційного аналізу [5]. Розрахунки виконані в пакеті Statistica 7.0.

Стандартним способом діагностики радиоiodорезистентних метастазів високодиференційованого раку щитоподібної залози є визначення рівня тиреоглобуліну з ультразвуковим дослідженням та сцинтиграфією з радиофармпрепаратом Тс-МІВІ [6]. Останнім часом дослідники приділяють все більше уваги розробці методів прогнозування поведінки тиреоїдної карциноми, вивчаючи морфологічні, імуноцитохімічні та навіть молекулярні особливості клітин ПР ЩЗ [7]. Так, запропоновано використання молекулярного фактора мутації гена BRAF в пункційному матеріалі первинних папілярних карцином для прогнозування агресивної клінічної поведінки та появи рецидивів ПР ЩЗ [8]. Але методи молекулярної біології потребують високоякісного обладнання та навряд чи можуть бути використані в практичній діяльності українських клінік.

Прикладом використання імуноцитохімічного маркера для прогнозування радиоiodорезистентності є виявлення NaI-симпортера в післяопераційному матеріалі ПР. У разі його відсутності, з 46%-ю вірогідністю прогнозують появу радиоiodорезистентних метастазів [9]. Однак цей метод здійснюється на післяопераційному гістологічному матеріалі, коли вплинути на план операції вже неможливо. За цим методом неможливе передбачення статусу стосовно радиоiodу після операційних метастазів без їх видалення.

Проведені нами дослідження дозволили запропонувати нові методи доопераційного прогнозування радиоiodорезистентності метастазів ПР ЩЗ за допомогою виявлення в пункційному матеріалі імуноцитохімічних маркерів — цитокератину-17 і тиреоїдної пероксидази [10]. Виявлення ЦК-17 в пунктатах первинних папілярних карцином дозволяє прогнозувати появу радиоiodорезистентних метастазів. Якщо процент клітин, які містять ЦК-17, перевищує 10%, з 70%-ю вірогідністю у пацієнта прогнозують появу радиоiodорезистентних метастазів папілярного раку. Такі пацієнти потребують більш ретельного нагляду та додаткових досліджень навіть у випадку отримання радиоiodонегативних сканів (ультразвукові, рентгенологічні та комп'ютерні дослідження).

Якщо ЦК-17 може бути використаний для довгострокового прогнозування радиоiodорезистентності папілярних карцином, то визначення такого імуноцитохімічного маркера, як тиреоїдна пероксидаза, може використовуватися для передбачення здатності до накопичення радиоiodу конкретних метастазів, виявлених у післяопераційному періоді. Відсутність тиреоїдної пероксидази в пунктатах таких метастазів свідчить про нездатність їх клітин зв'язувати радиоiod та безперспективність лікування радиоiodом цього метастазу і доцільність його хірургічного видалення. Якщо понад 75% клітин пунктату містять тиреоїдну пероксидазу, передбачають здатність метастазу до накопичення радиоiodу та доцільність подальшого лікування за допомогою радиоiodу [11]. Наведемо декілька прикладів використання розроблених методів у практичній діяльності клініки нашого інституту.

Пацієнт Г., 1979 року народження. В 1996 році після проведення цитологічного дослідження пунктатів збільшеної правої частки ЩЗ була діагностована тиреоїдна папілярна карцинома. Проведено імуноцитохімічне дослідження пунктатів з антитілами до цитокератину-17 та виявлено,

що 95% епітеліальних клітин містять цей антиген, тобто прогнозували високу вірогідність виникнення радіоїодорезистентних метастазів у пацієнта та рекомендували ретельне спостереження. Після проведеної тиреоїдектомії пацієнт пройшов обстеження та лікування у відділенні радіоїодотерапії Інституту ендокринології. В 1997 році при діагностичному скануванні було знайдено слабке накопичення радіоїоду в лімфовузлі шийї зліва. Пацієнт отримав лікувальну дозу радіоїоду 100 мСі. При проведенні діагностичного сканування в 2003 році не було виявлено накопичення радіоїоду. Ультрасонографічне дослідження показало наявність лімфовузла в підщелепній зоні зліва розміром 23 мм. Після проведення пункційної біопсії та цитологічного дослідження був поставлений діагноз — метастаз папілярного раку щитоподібної залози. Було проведено імуноцитохімічне дослідження пунктату метастазу з використанням антитіл до тиреоїдної пероксидази, та цей антиген у клітинах пунктату не був виявлений, тобто була передбачена відсутність накопичення клітинами метастазу радіоїоду та неефективність подальшої радіоїодотерапії. Було прийнято рішення про хірургічне видалення метастазу.

Пацієнтка К., 1975 року народження, була прооперована з приводу папілярного раку щитоподібної залози. При проведенні контрольного ультрасонографічного дослідження був виявлений та пропунктований претрахеальний лімфовузол діаметром 9 мм. Проведення імуноцитохімічного дослідження пунктату з антитілами до тиреоїдної пероксидази показало присутність антигену в 87% епітеліальних клітин, що дозволило передбачити здатність клітин метастазу до накопичення радіоїоду. Пацієнтка отримала лікувальну дозу радіоїоду і дійсно було виявлено накопичення радіоїоду цим метастазом.

Таким чином, ці методи є простими у виконанні, оперативними та не такої високої вартості, як молекулярні методи, і дозволяють досить точно передбачити радіоїодорезистентність ПРЩЗ. Доцільне їх використання для доопераційного моніторингу радіоїодорезистентності папілярного раку ЩЗ. У випадку високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин в пунктатах первинних пухлин папілярних раків, можна очікувати з високою вірогідністю появу радіоїодорезистентних метастазів та належить більш ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Якщо первинна пухлина має розмір до 1 см та йдеться про проведення гемітиреоїдектомії, високий вміст клітин з цитокератином-17 в її пунктатах схиляє чашу ваг в бік тотальної тиреоїдектомії. Відсутність тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів, виявлених в післяопераційному періоді, дозволяє передбачити їх радіоїодорезистентність та позбавити таких пацієнтів зайвих курсів радіоїодотерапії, а пацієнтів з метастазами, здатними до накопичення радіоїоду (з високим вмістом тиреоїдної пероксидази) направити на радіоїодотерапію замість операції.

Для моніторингу радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози ми пропонуємо використовувати імуноцитохімічне виявлення в пункційному матеріалі цитокератину-17 та тиреоїдної пероксидази.

З метою прогнозування радіоїодорезистентності, цитокератин-17 виявляють у пунктатах первинних папілярних карцином. Для передбачення статусу стосовно накопичення радіоїоду метастазів, виявлених в післяопераційному періоді, запропоновано визначення їх пунктатах тиреоїдної пероксидази. Ці прості у виконанні методи допомогатимуть клініцистам досить точно прогнозувати радіоїодорезистентність папілярного раку щитоподібної залози та обирати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія або хірургічне видалення метастазів).

## Література

1. Lee M.C., Chung J.K., So Y. // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 40, № 6. – P. 986–992.
2. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. et al. // *World J. Surgery.* – 1994. – Vol. 13, № 4. – P. 600–604.
3. Эпштейн Е. В., Олейник В. А., Сovenko Т. К. // *Промен. діагност., промен. терап.* – 2000. – № 1. – С. 53–54.
4. Лилли Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия.* – М.: Мир, 1969. – 645 с.
5. <http://www.statsoft.ru/>
6. Rubello D., Mazzarotto R., Casara D. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 27, № 4. – P. 431–440.
7. Ricorde-Filho J.C., Ryder M., Chitale D.A. et al. // *Cancer Res. June.* – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 4885.
8. Xing M., Westra W.H., Tufano R.P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 12. – P. 6373.
9. Min J.J., Chung J.K., Lee Y.J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 28, № 5. – P. 639–645.
10. Зелінська Г. В. *Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду: дис. ... канд. біол. наук.* – К., 2007. – 139 с.
11. Зелінська Г. В. // *УРЖ.* – 2012. – Т. XX, вип. 3. – С. 299–301.

Ярослав Володимирович Кметюк<sup>1</sup>,  
Олександр Іванович Москалець<sup>1</sup>,  
Андрій Валерійович Ашихмін<sup>1</sup>,  
Олег Володимирович Щербіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клінічна лікарня «Феофанія», Всеукраїнський центр радіохірургії, Київ,

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

## Позитронно-емісійна томографія в діагностиці злоякісних лімфом Positron emission tomography in diagnosis of malignant lymphomas

**Summary.** PET / CT investigation was performed in 520 patients with different types of malignant lymphomas, including 230 patients with Hodgkin's lymphoma and 290 with non-Hodgkin's lymphomas. The findings of the investigation are reported. Semiotics of different types of lymphomas at different stages of the disease was determined.

**Key words:** positron emission tomography, computed tomography, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, malignant lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma.

**Резюме.** Проведені ПЭТ/КТ-исследования у 520 больных с различными типами злокачественных лимфом, из них 230 больных с лимфомами Ходжкина и 290 — с неходжкинскими лимфомами. Приведены результаты собственных исследований. Определена семиотика разных типов лимфом на различных стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза, злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома.

**Ключові слова:** позитронна емісійна томографія, комп'ютерна томографія, <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза, злоякісні лімфоми, лімфома Годжкіна, негоджкінська лімфома.

Злоякісні лімфоми — численна група злоякісних новоутворів, які розвиваються з Т-, В-НК-лімфоцитів та характеризуються різноманітними клінічними проявами, перебігом і реакцією на лікування залежно від гістотипу та ступеня диференціювання. Лімфоми складають приблизно