

Н.І. Луховицька, Н.І. Афанасьєва,
О.М. Астап'єва

ДУ Інститут медичної радіології
і.м. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Роль визначення рівня тироглобуліну в діагностиці рецидивів та метастазів диференційованого тироїдного раку

The role of thyroglobulin level assessment in diagnosis of relapses and metastases of differentiated thyroid cancer

Summary. Differentiated thyroid cancer is the most common tumor of the endocrine system. In the recent decade significant success has been achieved in complete treatment of the disease but the question of monitoring of the patients who underwent treatment is still urgent. The study involved 36 patients with thyroid ablation and increased thyroglobulin level. To establish the causes of increased thyroglobulin level echosonography of the neck and liver, chest x-ray and, when indicated, computed tomography were performed. Relapses and/or metastases were revealed in half of the patients. In 13 cases these findings were proven by other methods of investigation (in 8 patients by ultrasonography with cytology verification and in 5 patients with computed tomography). In 5 patients with increasing thyroglobulin level relapses and/or metastases of thyroid cancer were established with scintigraphy on the post-treatment scans. Eighteen patients more are waiting for radioiodine treatment followed by post-treatment scan. Increased thyroglobulin level in patients with thyroid ablation should be considered a sign of relapses or metastases of threefold cancer.

Key words: thyroglobulin level, differentiated thyroid cancer, metastases, relapses, diagnosis.

Резюме. Дифференційований рак щитовидної залози належить до найбільш розповсюджених пухлин ендокринної системи. За останні десятиліття досягнуті определенні успіхи в повному излечении этих пациентов, но вопрос мониторинга больных, которые уже завершили противоопухолевое лечение, не утратил актуальности. Было обследовано 36 больных с достигнутой тиреоидной абляцией и повышенным уровнем тироглобулина. Для установления причин повышения этого уровня проводили сонологическое исследование области шеи и печени, рентгенологическое исследование легких, и по показаниям — компьютерную томографию. Среди обследованных пациентов в половине случаев обнаружены рецидивы и/или метастазы тиреоидного рака. В 13 случаях эти данные подтверждены другими методами исследования (у 8 больных при УЗИ (с цитологической верификацией диагноза у 6 больных) и у 5 пациентов — компьютерной томографией). У 5 больных с повышающимся уровнем тироглобулина, рецидивы и/или метастазы тиреоидного рака установлены лишь скинтиграфически на постлечебных сканах. Еще 18 больных ожидают лечения радиоiodом с последующей постлечебной скинтиграфией. Повышенный уровень тироглобулина у больных с тиреоидной абляцией необходимо расценивать как признак рецидива или метастазов тиреоидного рака.

Ключевые слова: уровень тироглобулина, дифференцированный тиреоидный рак, метастазы, рецидивы, диагностика.

Ключові слова: рівень тироглобуліну, диференційований тироїдний рак, метастази, рецидиви, діагностика.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) належить до найбільш розповсюджених пухлин ендокринної системи. За останні десятиріччя досягнуто певних успіхів у повномувилікуванні цих пацієнтів. Стандартна програма лікування диференційованого тироїдного раку обов'язково включає тироїдектомію, радіойодотерапію (до повної тироїдної абляції) та супресивну гормонотерапію. Втім, треба зауважити, що прогноз ефективності ліку-

вання та виживаності хворих на рак щитоподібної залози (ЩЗ) залежить від низки факторів, насамперед, від поширеності пухлинного процесу, наявності або відсутності віддаленого метастазування [1]. В літературі описано випадки віддаленого метастазування в кістки навіть через 13 років [2, 3] після досягнення тироїдної абляції. Також відомо про виявлення легеневих метастазів у хворих, що вже закінчили лікування тироїдного раку 10 та більше років тому [4].

Саме тому питання моніторингу хворих на ДРЩЗ, що вже завершили протипухлинне лікування, не втратило актуальності. Стандартне щорічне обстеження пацієнтів, у яких досягнуто тироїдної абляції, включає сонологічне обстеження шиї, рентгенологічне дослідження легень (або комп'ютерну томографію шиї та грудної клітки) та визначення рівня тироглобуліну (ТГ) і антитіл до нього (АтТГ) (на фоні скасування супресивної гормонотерапії). Відомо, що підвищення вмісту ТГ або АтТГ може бути єдиною ознакою метастазування тироїдного раку у оперованих хворих, навіть при негативних клінічних та скинтиграфічних дослідженнях [5]. Встановлено прямий зв'язок між підвищенням вмісту ТГ і позитивними результатами ПЕТ-скинтиграфії при виявленні метастатичного процесу у хворих з ДРЩЗ і йодонегативними постлікувальними сканами [6]. Ми вважаємо, що саме багаторазове визначення вмісту ТГ та АтТГ, характер їх динаміки можуть ефективніше відобразити стан обстежуваного та дозволити своєчасно запідозрити наявність метастазів і/або рецидивів ДРЩЗ ще до появи пухлини, яку можна пальпувати, або визначити методами променевої діагностики (ультразвукова діагностика (УЗД), скинтиграфія, рентгенологічні методи).

Відомо, що рівень тироглобуліну на фоні гормонотерапії є незначуваним у 93–98 % хворих і незначним (менше 5 нг/мл) — в решті. Після припинення прийому тироїдних гормонів рівень ТГ залишається незначуваним у 75–90 % хворих; у решті він збільшується, але найчастіше залишається на рівні 5 нг/мл і нижче.

Виявлено залежність між рівнем ТГ і масою пухлини при спостереженні хворих, у яких метастази не накопичували [1]. Проте кількість пухлинної тканини, необхідної для підвищення ТГ до визначуваного рівня, невідома і, безперечно, залежить від її біологічних характеристик. У процесі лікування левотироксином рівень ТГ, як правило, високий, коли метастази значні за розміром, і менш високий у випадку віддалених метастазів, що не візуалізуються при стандартному рентгенологічному дослідженні. Рівень ТГ не визначається в 5 % хворих з метастазами в легені, що не виявляються при рентгенологічному дослідженні і, принаймні, в 20 % хворих з окремими метастазами в шийних лімфатичних вузлах.

Ці дані яскраво підтверджують, що визначуваний рівень ТГ, навіть при відсутності інших ознак пухлинного процесу, не повинний розглядатися як хибнопозитивний результат. Тому актуальним є питання своєчасної діагностики метастазів та рецидивів у хворих на диференційований тироїдний рак.

Було обстежено 36 хворих на ДРЩЗ — 34 жінки (94,5 %) та 2 чоловіки (5,5 %). У всіх обстежених гістологічно встановлено діагноз ДРЩЗ: папілярного — у 31 хворого (86,1 %), фолікулярного — у 5 пацієнтів (13,9 %). Перша стадія пухлинного процесу була встановлена у 15 випадках (41,7 %), друга — у 7 (19,5 %), третя — у 8 (22,3 %), четверта — у 5 (13,8 %). В одному випадку встановити стадію неможливо за відсутністю коректних даних.

У процесі післяхірургічної радіойодотерапії в усіх пацієнтів було отримано йодонегативні постлікувальні скани,

тобто досягнута тироїдна абляція, що підтверджено незначуваним вмістом тироглобуліну. В процесі постлікувального моніторингу через 1–2 роки після вилікування у всіх хворих було визначено підвищення вмісту тироглобуліну. Для встановлення причин підвищення вмісту ТГ проводили сонологічне дослідження ділянки ший та печінки (на ультразвуковому сканері ACUSON Японія), рентгенологічне дослідження легенів, та, за показаннями, — комп'ютерну томографію. Дослідження проводили через 6 місяців після досягнення радіодобляції тироїдної тканини та в подальшому один раз на рік. Обстеження проводили на фоні скасування прийому тироїдних гормонів протягом 4–6 тижнів.

Вміст ТГ визначали за допомогою імуоферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Тироид ИФА-ТГ», «Тироид ИФА-АтТГ-1» та «Тироид ИФА-ТТГ-1» (Росія, Санкт-Петербург).

Було проаналізовано динаміку вмісту ТГ у 36 пацієнтів з ДРЦЗ із йодонегативними постлікувальними сканами та проведено її зіставлення з клінічними, сонологічними та рентгенологічними даними обстеження цих хворих. Рівень тироглобуліну в них варював у межах від 0,1 до 679,0 нг/мл. За відсутності сонологічних та рентгенологічних даних про рецидив або метастазування раку ми проводили повторне лікування радіододом з наступною постлікувальною сцинтиграфією.

При УЗ-дослідженні у 8 хворих виявлено місцеві рецидиви та/або метастази ДРЦЗ, що підтверджено цитологічно у 6 пацієнтів.

У 5 хворих при КТ органів грудної порожнини виявлено віддалене метастазування (у легені у 2 випадках, у легені та лімфовузлі ший у 1 пацієнтки, у лімфовузлі середостіння — в 1 хворій та поєднання метастатичного ураження лімфовузлів ший, кісток і легенів також в одному випадку).

У 5 хворих при використанні променевих методів дослідження рецидиви або метастази не виявлено. Але, незважаючи на це, 18 хворим, у яких спостерігали підвищення вмісту ТГ, було проведено радіодотерапію активностями від 3700 до 5550 МБк з постлікувальною сцинтиграфією. На постлікувальних сканах у всіх їх визначено функціонуючу тироїдну тканину. У типовому місці проєкції ЩЗ — у 8 пацієнтів (місцевий рецидив), у 3 хворих — фіксацію РФП в лімфовузлах ший, у 5 — функціонуючі легеневі метастази, в двох випадках встановлено поєднання легеневих метастазів з метастатичним ураженням лімфовузлів ший.

При проведенні постлікувальної сцинтиграфії у 11 хворих було виявлено місцеві рецидиви та/або метастази. Треба зауважити, що в 72,2% випадків (8 хворих) вони були знайдені при УЗД, серед 3 хворих з метастазами в лімфовузлі ший — УЗ визначення метастатичного процесу зафіксовано у 2 випадках (18,1%). Хворим з діагностованими віддаленими метастазами (у легені в 3 випадках, в лімфовузол середостіння в 1 пацієнтки і поєднання метастазів в легені з кістковими метастазами у ребро також в одному випадку) вони були ще до радіодотерапії підтверджені при КТ.

Ще 18 з 36 хворих із зростаючим рівнем тироглобуліну і діагностованим рецидивом ДРЦЗ очікують лікування радіододом з наступною постлікувальною сцинтиграфією.

Щоб підкреслити важливу роль визначення рівня тироглобуліну в ранній діагностиці метастазів та/або рецидивів диференційованого тироїдного раку, наводимо клінічний приклад.

Хвора З-ко Л.А. 1959 року народження, історія хвороби № 67740.

Діагноз: фолікулярний рак щитоподібної залози рТЗN0M0, III ст., 2-га клінічна група після комплексного лікування, метастатичне ураження легень. Гіпотиреоз, тяжка форма. Цукровий діабет II типу, середнього ступеня тяжкості. Жовчокам'яна хвороба. Гіпертонічна хвороба III ст.

Зі слів хворої відомо, що вперше зміни в ЩЗ з'явилися у 2008 р. (сонологічно в лівій частці ЩЗ вузловий новотвір діаметром до 7 мм). Цитологічно було встановлено діагноз фолікулярної аденоми, з приводу чого в Черкаському ООД 03.03.2009 р. було проведено гемітироїдектомію зліва, ПГЗ № 5666–70/09 фолікулярний рак ЩЗ. У зв'язку з чим 10.03.2009 р. було проведено остаточну тироїдектомію (ПГЗ невідомо). ВІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України хвора спостерігається з 02.04.2009. За 2009 р., згідно зі стандартною програмою лікування, пацієнтці було проведено радіодотерапію до повної тироїдної абляції сумарною активністю 5550 МБк (150 мКі). На амбулаторному етапі в 2010 р. було виявлено підвищений рівень тироглобуліну до 140 нг/мл. Проведено повторне лікування радіододом і на постлікувальних сканах виявлено накопичення РФП в проєкції обох легень, тобто, виявлено рецидив захворювання і віддалене метастазування в легені. На цей час хвора продовжує спеціальне лікування. Отже, в даному клінічному прикладі проілюстровано важливу роль визначення рівня тироглобуліну на етапі моніторингу, що дозволило своєчасно виявити рецидив захворювання і розпочати спеціальне лікування.

Таким чином, серед 36 обстежених пацієнтів із ДРЦЗ, що вже закінчили протипухлинне лікування, але в них виявлено зростання рівня тироглобуліну, в половині випадків (18 хворих) знайдені рецидиви та/або метастази тироїдного раку. У 13 випадках ці дані підтверджено іншими методами дослідження (у 8 хворих при УЗД (з цитологічною верифікацією діагнозу у 6 хворих) та у 5 пацієнтів — комп'ютерною томографією). У 5 хворих з рівнем тироглобуліну, що поступово підвищується, рецидиви та/або метастази тироїдного раку встановлено лише сцинтиграфічно на постлікувальних сканах. Ще 18 хворих з підвищеним рівнем тироглобуліну очікують лікування радіододом з наступною постлікувальною сцинтиграфією. Постлікувальна сцинтиграфія є більш інформативним методом діагностики рецидивів та метастазів тироїдного раку, ніж КТ та рентгенологічне дослідження.

Таким чином, нами показано, що визначення рівня тироглобуліну на етапі моніторингу у хворих на ДРЦЗ має дуже велике значення для ранньої діагностики рецидивів та/або метастазів цієї хвороби. Самостійне визначення рівня тироглобуліну (його підвищення після досягнення тироїдної абляції) є більш інформативним методом, ніж інші променеві дослідження в ранній діагностиці рецидивів та/або метастазів ДРЦЗ. Підвищений рівень тироглобуліну у хворих з тироїдною абляцією необхідно розцінювати як ознаку рецидиву або метастазів ДРЦЗ. У всіх хворих на етапі тироїдної абляції з підвищеним рівнем тироглобуліну комплекс стандартних променевих методів діагностики рецидивів та метастазів тироїдного раку необхідно доповнювати постлікувальною сцинтиграфією після отримання хворим 3700 МБк (100 мКі). Саме комплексний та індивідуальний підхід в діагностиці метастазів та/або рецидивів тироїдного раку, який необхідно розпочати з відносно доступного дослідження рівня ТГ, допоможе клініцистам вирішити важливу проблему радіології.

Література

1. Van Nostrand D. // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, № 12. – P. 1381–1391.
2. Orita Y., Sugitani I., Matsuura M. et al. // *Surg.* – 2010. – Vol. 147, № 3. – P. 424–431.
3. Eroglu A., Karaoglanoglu N., Bilen H., Gursan N. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60, № 11. – P. 1506–1508.
4. Showalter T.N., Siegel B.A., Moley J.F. et al. // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2008. – Vol. 23, № 5. – P. 655–659.
5. Tuttle R.M., Lopez N., Leboeuf R. et al. // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 257–263.
6. Lind P., Kresnik E., Kumnig G. et al. // *Acta Med. Austriaca*. – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 17–21.

¹А.Г. Мазур, ¹М.М. Ткаченко, ¹О.В. Миронова,

²Н.В. Горяїнова

¹ Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ,

² ДУ «Інститут гематології
та трансфузіології НАМН України», Київ

β_2 -мікроглобулін як прогностичний фактор при хронічному лімфолейкозі

β_2 -microglobulin as a prognostic factor at chronic lymphocytic leukemia

Summary. The findings of determining β_2 -MG level in the blood serum of 87 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCCLL) during the treatment using standard protocol FC (Fludarabine + Cyclophosphamide) or FC-R (Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab) are presented. It was proven that blood serum β_2 -MG is an independent marker of the malignant course and the rate of BCCLL progress. It is also a prognostic criterion of response to CT and treatment efficacy. The lower is β_2 -MG level at the moment of the disease diagnosis; the higher is the probability of remission. Reduction of β_2 -MG after CT completion to its normal values, as a rule, corresponds to the presence of remission. Absence of its normal concentration after the end of the treatment predicts further progress of the disease in the nearest future.

Key words: leukemia process, clinical histological parameters, β_2 -MG level, treatment.

Резюме. Представлены результаты определения уровня β_2 -МГ в сыворотке крови у 87 больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) в динамике лечения по стандартным схемам FC (флударабин + циклофосфамид) или FC-R (флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб). Доказано, что β_2 -МГ сыворотки крови является независимым маркером злокачественности течения и скорости прогрессирования В-ХЛЛ, что позволяет еще на этапе проведения диагностики установить группы риска. Он является прогностическим критерием ответа на ХТ и эффективности лечения. Чем ниже уровень β_2 -МГ на момент диагностики В-ХЛЛ, тем выше вероятность получения ремиссии. Снижение уровня β_2 -МГ после завершения ХТ до нормальных значений, как правило, соответствует наличию достигнутой ремиссии. Отсутствие нормализации его концентрации после завершения лечения В-ХЛЛ прогнозирует дальнейшее прогрессирование заболевания в ближайшее время.

Ключевые слова: лейкоемический процесс, клинико-гистологические параметры, уровень β_2 -МГ, лечение.

Ключові слова: лейкоемічний процес, клініко-гістологічні параметри, рівень β_2 -МГ, лікування.

Останніми роками в усьому світі спостерігається поширення захворювань системи крові, зокрема й В-клітинного хронічного лімфолейкозу (В-ХЛЛ). В-ХЛЛ — гетерогенна група пухлинних захворювань, що розвиваються в кістковому мозку з лімфоїдних клітин, які зберігають вла-

стивості диференціювання до зрілих форм. Зниження чутливості клітин до запуску програми фізіологічної загибелі (апоптозу) призводить до злоякісного збільшення як їх маси, так і тривалості життя. Аналіз літератури свідчить, що немає єдиної думки про лікувальну тактику та характер перебігу В-ХЛЛ. Не розроблено до кінця критеріїв прогнозу та оцінки ефективності лікування, що дозволило обрати оптимальну тактику хемотерапії (ХТ) для окремого хворого, передбачити відповідь на неї та визначити терміни припинення або відновлення терапії [1–4]. За даними літератури, з метою контролювання та прогнозування перебігу різних лімфопроліферативних захворювань, зокрема й В-ХЛЛ, все частіше використовується онко-маркер β_2 -мікроглобулін (β_2 -МГ) [5]. Метою нашого дослідження було визначення рівня β_2 -МГ у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ для оцінки активності лейкоемічного процесу, прогнозування перебігу та моніторингу ефективності лікування.

Низькомолекулярний білок з відносною молекулярною масою 11 800 дальтон β_2 -МГ розміщується на поверхні антигенів ядер клітин як легкий ланцюг антигену головного комплексу гістосумісності (HLA). До 98 % β_2 -МГ у рідинах організму перебувають у вільній, не пов'язаній з HLA формі, і тільки 2 % його зв'язані з молекулою HLA [6–8]. Розміри молекули цього білка невеликі (радіус Стокса 16 Е) і при електрофорезі він мігрує в зону β_2 -2 глобулінів (звідки й назва « β_2 -мікроглобулін») [1].

Головним чином, цей поліпептид виявляється в моно- та поліядерних лейкоцитах і лімфоцитах, його рівень у крові відображує клітинний оберт і проліферацію лімфоцитів, у яких він представлений у великій кількості [9, 10]. Біосинтез β_2 -МГ здійснюється практично всіма клітинами організму, однак найвищу здатність мають лімфоцити (до 50 %) та пухлинні клітини [2, 5, 11, 12]. У здорової людини швидкість синтезу β_2 -МГ складає в середньому 0,13 мг/год/кг (0,11–0,18 мг/год/кг), а це 100–150 мг на добу або 0,8–3,0 мг/л [2]. Біологічна роль β_2 -МГ полягає в регуляції імунологічних реакцій організму [2, 9].

Обстежено 87 пацієнтів віком 30–78 років (54 чоловіки та 33 жінки) з В-клітинним ХЛЛ. Проведено аналіз клінічних та гематологічних показників, визначено рівень β_2 -МГ у сироватці крові методом РІА до початку лікування та після завершення ХТ. Всі хворі перебували на лікуванні в гематологічному відділенні № 1 Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 9, яке є клінічною базою відділення захворювань системи крові ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Розподіл хворих за віком і статтю представлено у табл. 1.

Визначали β_2 -МГ методом радіоімунологічного аналізу (РІА) в радіологічному відділенні КМКЛ № 14, розташованому на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця. Таке дослідження належить до конкурентних видів аналізу. Зразки, що досліджувалися, контрольні та калібрувальні проби проходили інкубацію з міткою ^{125}I - β_2 -МГ у пробірках, вкритих монокліональними антитілами. Потім видалявся вміст пробірок та вимірювалася пов'язана активність ^{125}I . Концентрацію β_2 -МГ, зворотню пропорційну зв'язаній активності, визначали методом інтерполяції за калібрувальною кривою [1, 3].

Набір для визначення β_2 -МГ у сироватці крові хворих на В-ХЛЛ методом РІА дозволяє виявити концентрацію цього білка в діапазоні 0,48–52,00 мг/л. В радіологічному відділенні КМКЛ № 14 було виявлено збіг норми, яка дається в інструкції до набору (0,48 до 3,5 мг/л), і показників β_2 -МГ у здорових 16 добровольців (від 1,4 до 2,5 мг/л).