

Метою радіоїодотерапії є: променева абляція залишкової тканини ЩЗ; руйнування пухлини при неможливості видалити її оперативним шляхом; раннє виявлення і подальша терапія метастазів диференційованого РЩЗ, зокрема рентгеногегативних; можливість надалі визначати рівень тиреоглобуліну як пухлинного маркера РЩЗ.

Матеріалом для аналізу стала 81 історія хвороби пацієнтів з диференційованим РЩЗ, які отримали в Одеському обласному онкодиспансері комбіноване лікування в 2007 р. Всім хворим була проведена тотальна або субтотальна тиреоїдектомія, з подальшим проведенням діагностичної сцинтиграми (100 МБк). Через 4–6 тижнів після хірургічного лікування всі хворі отримали РЙТ в дозі від 3700 до 6491 МБк залежно від ступеня поширеності процесу. Після комбінованого лікування хворі отримували гормонотерапію (L-тироксин, еутирокс) в супресивній дозі під контролем ТТГ. Надалі цим хворим проводилися сцинтиграми з діагностичною дозою ^{131}I двічі на рік протягом перших 2 років, 1 раз на рік протягом 3 років, з визначенням рівня ТГ.

381 хворого — 14 чоловіків, 67 жінок; до 45 років — 27 хворих (33%), після 45 років — 54 хворих (67%); I стадія — 42 пацієнти (52%), II — 12 (15%), III стадія — 21 пацієнт (26%), IV — 6 хворих (7%). Папілярний рак виявлено у 61 хворого (75%), фолікулярний — у 11 (13%), змішаний — у 9 хворих (12%).

На діагностичних сцинтиграмах у 42 хворих (52%) спостерігалось накопичення ^{131}I в проекції ЩЗ, у 36 (44%) — накопичення ^{131}I у проекції ЩЗ і регіонарних лімфовузлів, у 3 пацієнток (4%) — у проекції ЩЗ, лімфовузлів і легень. Хворі з виявленими вторинними змінами в легенях, спочатку одержували лікувальні дози РЙТ (6450 МБк). Із загальної кількості хворих 67 пацієнтів одержали по 1 курсу, 11 — по 2 курси, 2 пацієнтки одержали по 8 курсів РЙТ, 1 пацієнтка одержала 7 курсів РЙТ. Терапія радіоактивним йодом проводилася до повної ліквідації тканини, що накопичує радіоактивний йод 131.

Повне вилікування оцінювали за такими критеріями: відсутність осередкового накопичення радіоактивного йоду при сцинтиграфії всього тіла; відсутність пальпаторних, ультразвукових, рентгенологічних ознак рецидиву пухлини і віддалених метастазів; рівень тиреоглобуліну в сироватці крові через 3–6 місяців після радіоїодотерапії не перевищує 2 нг/мл.

П'ятирічне диспансерне спостереження за даною групою хворих (81 особа) показало: 71 особа протягом 5 років знаходиться в 3-й клінічній групі, у цих пацієнтів на даний час відсутні клініко-лабораторні дані про наявність рецидиву пухлини і віддалені вторинні зміни; у 3 хворих, сцинтиграфічно, на залишкових активностях після лікувального курсу РЙТ були виявлені метастази в легені. З них 2 пацієнтки отримали по 8 курсів РЙТ в дозі 6000–6491 МБк, до повної відсутності накопичення ^{131}I , 1 хвора отримала 7 курсів РЙТ, у неї спостерігається повільна позитивна динаміка в накопиченні ^{131}I в проекції легень.

У 4 пацієнток на подальших контрольних сцинтиграмах було виявлено накопичення ^{131}I в проекції лімфовузлів шії, що супроводжується підвищенням рівня тиреоглобуліну від 48 до 127 нг/мл. Серед хворих, що отримали РЙТ, у 9 осіб відмічався первинно-множинний рак. Серед них 4 чоловіки, 5 жінок.

Померли 3 чоловіки, яким понад 45 років, у всіх виявлено первинно-множинний рак: рак нирки, рак слинної залози, меланома шкіри стегна. Всі хворі померли від генералізації вищеперелічених захворювань.

Таким чином, упродовж 5-річного диспансерного спостереження за хворими у 4 виявлено рецидив захворювання, зафіксовано 3 летальні випадки. П'ятирічна безрецидивна виживаність склала 87,6%, п'ятирічна виживаність склала 96%.

Проведення комбінованого лікування (тиреоїдектомія + радіоїодотерапія) у пацієнтів з диференційованим РЩЗ зменшує вірогідність розвитку рецидиву захворювання, повторних оперативних втручань, дає можливість підвищити тривалість і якість життя онкохворих.

Проведення сцинтиграм з ^{131}I у післяопераційному періоді дозволяє виявити хворих з потенційно високим ризиком рецидиву пухлини і метастатичних змін у регіонарних лімфовузлах і легенях (у 48% хворих), що дозволяє вчасно розпочати ефективні лікувальні курси радіоїодотерапії.

Радіоїодоабляція на ранніх етапах, до рентгенологічного прояву, сприяє успішному лікуванню віддалених метастазів у легенях.

Проведений курс радіоїодоабляції, при подальшому диспансерному спостереженні, дозволяє вважати визначений рівень тиреоглобуліну онкомаркером.

Література

1. Пачес А.И. Рак щитовидной железы. (Опухоли головы и шеи.). — Изд. 4-е. — М.: Медицина, 2000. — С. 379–407.
2. Відомча інструкція: Про лікування радіоактивним йодом раку щитоподібної залози у дітей, підлітків та осіб молодого віку. — К., 1997.
3. Решетов И.В., Ольшанский В.О., Трофимов Е.И. и др. // Рос. онкол. журн. — 2002. — № 3.

Г.В. Зелінська

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

Тиреоїдна пероксидаза в пунктатах радіоїодорезистентних та радіоїодочутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози

Thyroid peroxidase in the punctuates of radioiodine-responsive and radioiodine-resistant metastases of the papillary thyroid cancer

Summary. The immunocytochemical detection of the thyroid peroxidase in the punctuates of two groups metastases (radioiodine-responsive and radioiodine-resistant) was performed. The reliable difference of the thyroperoxidase-positive thyrocytes percentage between two groups was established. We could recommend using the immunocytochemical detection of the thyroperoxidase-positive thyrocytes in the punctates of thyroid papillary metastases found in post-operation period. This approach allows predict response of metastases on radioiodine therapy to choose proper therapeutic approach.

Key words: papillary thyroid carcinoma, cytological diagnosis, fine-needle aspiration punctational biopsy, radioiodine resistant metastasis, radioiodine-responsive metastasis, thyroid peroxidase.

Резюме. Виявлено статистически достоверное различие в процентном содержании тиреоцитов с экспрессией тиреоидной пероксидазы между радиоїодорезистентными и на-

капливаючими радіоїод метастазами. Исследования проводились на материале, полученном при проведении тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии 30 метастазов папиллярного рака, выявленных в послеоперационный период (после проведения тиреоидэктомии и радиоiodтерапии). Возможно, практическое применение иммуноцитохимического выявления тиреоидной пероксидазы в пунктатах метастазов для прогнозирования их поведения в ходе дальнейшей радиоiodтерапии и выбора верной тактики лечения (радиоiodтерапии метастаза или хирургического удаления).

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, пункционная биопсия, радиоiodрезистентные метастазы, радиоiodчувствительные метастазы, тиреоидная пероксидаза.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, пункційна біопсія, радиоiodрезистентні метастази, радиоiodчутливі метастази, тиреоїдна пероксидаза.

Актуальною проблемою радиоiodотерапії папілярного раку (ПР) щитоподібної залози (ЩЗ) є діагностика та лікування радиоiodорезистентних метастазів. Дослідження показали, що процесу зв'язування радиоiodу тиреоцитами

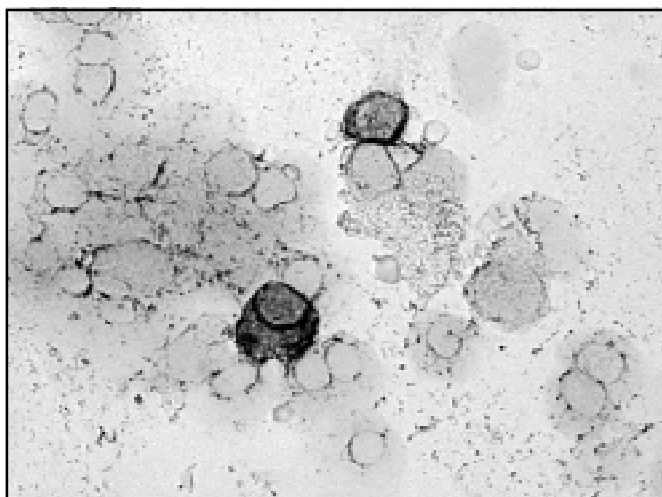
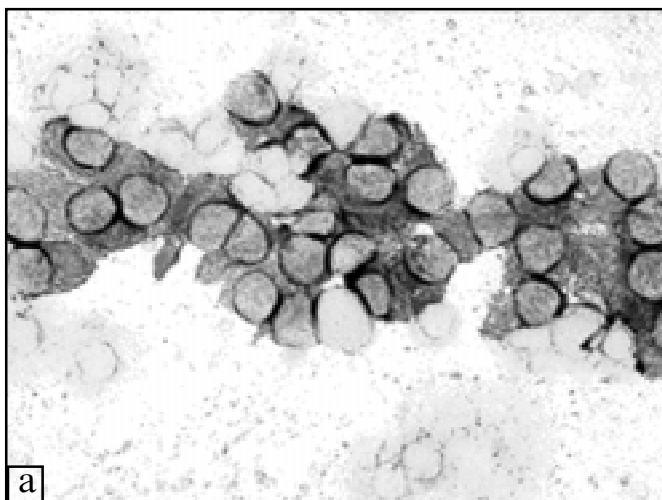


Рисунок 1. Одиночні тиреоцити, які містять тиреоїдну пероксидазу в пунктаті радиоiodорезистентного метастазу. Імуноцитохімічна реакція з антитілами Моаб47 (об. $\times 40$). Ядра клітин забарвлені гематоксиліном



безпосередньо стосується тиреоїдна пероксидаза (ТПО), а порушення експресії цього ферменту відіграє не останню роль у розвитку радиоiodорезистентності пухлини [1–4]. Існують суперечливі дані літератури щодо експресії та розподілення ТПО в метастазах, клітини яких не здатні зв'язувати радиоiod [5, 6]. Ці нечисленні дослідження проводились лише на гістологічному матеріалі, коли операція виконана і змінити тактику лікування вже неможливо. Разом з тим було б корисно дізнатися, чи існує різниця в експресії тиреоїдної пероксидази між радиоiodорезистентними та радиоiodочутливими метастазами ПР ЩЗ та виконати це дослідження саме на пункційному матеріалі, що й було зроблено в даній роботі.

У даному дослідженні було використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкоіголкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 8–40 років, які проходили обстеження, хірургічне лікування та радиоiodотерапію в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах 30 метастазів папілярного раку ЩЗ, які були виявлені після проведення тотальної тиреоїдектомії та радиоiodотерапії. Двадцять з них були резистентними до діагностичної дози радиоактивного йоду, а 10 накопичували радиоiod.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Май–Грюнвальда–Гімза [7].

Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази Моаб47 (DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти γ -глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дозбарвлювали розчином гематоксиліну.

Статистичні дані опрацьовували за непараметричним методом Колмогорова–Смирнова, Манна–Уїтні та методом кореляційного аналізу [8]. Розрахунки виконані в пакеті Statistica 7.0.

Унікальною властивістю фолікулярного епітелію ЩЗ є здатність уловлювати та концентрувати радиоiod, що відбувається за участю ферменту — тиреоїдної пероксидази. Цей фермент є ключовим у біосинтезі тиреоїдних гор-

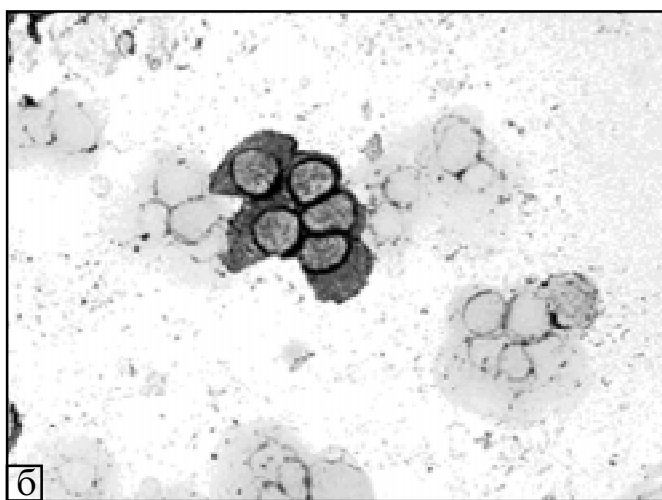


Рисунок 2. Імуноцитохімічне забарвлення антитілами Моаб47 до тиреоїдної пероксидази епітелію метастазу, який накопичує радиоiod (об. $\times 40$). Ядра клітин забарвлені гематоксиліном: а — більшість тиреоцитів пунктату містять тиреоїдну пероксидазу; б — тиреоцити, які містять тиреоїдну пероксидазу та ті, що не прореагували з антитілами

монів, що каталізує реакцію йодування тирозинових залишків в складі тиреоглобуліну та реакцію внутрімолекулярного з'єднання йодованих тирозинів з формуванням тироксину та трийодтироніну [1, 2]. За даними літератури, умовами ефективною акумуляції I-131 тиреоцитом є не тільки його захоплення клітиною, а й ефективний період напівжиття ізотопу. Цей період може зменшуватися під впливом кількох факторів, зокрема зниження процесу органіфікації йоду в результаті зменшення експресії тиреоїдної пероксидази. В результаті втрати раковими тиреоїдними клітинами цієї функції відбувається розвиток їх радіоїодорезистентності [4]. Проведені дослідження показали, що для карцином, які втратили здатність зв'язувати радіоїод, є характерним зниження мРНК тиреоїдної пероксидази [9]. Про залежність розвитку радіоїодорезистентності від втрати експресії ТПО свідчать також досліді з трансфекції гена цього ферменту в клітини пухлинних ліній, для яких він не є характерним. При цьому ці клітини стають здатними накопичувати радіоїод [10]. Все це свідчить про перспективність проведення порівняльних досліджень експресії тиреоїдної пероксидази в радіоїодорезистентних (РЙРМ) та радіоїодочутливих (РЙЧМ) метастазах. Цікаво, що всі нечисленні дослідження експресії ТПО проводились лише на гістологічному матеріалі метастазів [5, 6]. При цьому не було отримано жодних корисних у практичному плані результатів. Не було знайдено інформації щодо будь-яких досліджень цього ферменту в цитологічному матеріалі метастазів. Разом з цим, саме такі дослідження дають надію знайти маркери, які дозволили б прогнозувати поведінку пухлини ще на доопераційному етапі.

У даній роботі було проведено дослідження наявності та процентного вмісту тиреоїдної пероксидази в епітелії пунктів метастазів папілярного раку щитоподібної залози, резистентних до радіоїоду в порівнянні з метастазами, які накопичують радіоїод. Виявилось, що ТПО відсутня в епітелії більшості РЙРМ (83%). В останніх 4 випадках процентний вміст клітин, в яких була виявлена тиреоїдна пероксидаза, складав від 6 до 22% (рисунок 1). У групі ж метастазів, які накопичували радіоїод, виявлена зовсім інша картина. В усіх 10 РЙЧМ ТПО виявлялась в дуже високому проценті епітеліальних клітин (67–87%). Забарвлення клітин, які прореагували з антитілами до ТПО, було дуже інтенсивним та яскравим (рисунок 2а). Реакція спостерігалась у цитоплазмі та мембрані епітеліальних клітин пунктату. Забарвлені клітини були розташовані в епітеліальних пластах або ізольовано. Часто спостерігались епітеліальні пласти, всі клітини яких містили ТПО. Але інколи серед клітин пластів, які прореагували з антитілами до ТПО, зустрічались незабарвлені клітини (рисунок 2б). В більшості випадків ці клітини були крупнішими, ніж забарвлені, і мали більш чіткі межі. Можна припустити, що частина цих клітин містить цитокератин 17, оскільки клітини з цим антигеном часто мають саме такий вигляд та не містять йодпероксидазної активності [11]. Крім того, вміст клітин з цитокератином 17 в пунктатах РЙЧМ приблизно відповідає вмісту клітин, які не реагують з антитілами до пероксидази.

Різниця між РЙРМ та РЙЧМ за процентним вмістом клітин, що реагують з антитілами до йодпероксидази, виявилась статистично вірогідною. Відповідно до непараметричного критерію Манна–Уїтні підтверджено альтернативну гіпотезу про наявні значущі відмінності (на рівні 0,001) між величинами показників двох груп ($p = 0,000011$).

Визначення процентного вмісту клітин з ТПО в пунктатах метастазів папілярної карциноми ЩЗ може мати практичне використання. Це дозволить визначити статус метастазів, які з'явилися в післяопераційному періоді по відношенню до радіоїоду — чи є метастази радіоїодорезис-

тентними або радіоїодочутливими ще до використання цього РФП. Це, в свою чергу, допомагатиме клініцистам визначити оптимальну тактику лікування таких метастазів (радіоїодотерапія чи хірургічне лікування). Таким чином, простий метод визначення тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів може позбавити пацієнтів з РЙРМ зайвих курсів радіоїодотерапії, а пацієнтів з РЙЧМ — направити на радіоїодотерапію замість операції.

У даній роботі показано, що радіоїодонегативні метастази відрізняються від радіоїодочутливих метастазів папілярного раку ЩЗ за процентним вмістом тиреоцитів, які експресують тиреоїдну пероксидазу. Така різниця виявилась статистично вірогідною.

Визначення проценту клітин з тиреоїдною пероксидазою в пунктатах метастазів папілярної карциноми ЩЗ, які з'явилися у післяопераційному періоді, дозволить передбачити ефективність подальшої радіоїодотерапії ще до використання радіоїоду та обрати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія чи хірургічне лікування).

Література

1. Dunn J.T., Dunn A.D. // *Thyroid*. – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 407–417.
2. Degroot L.J. // *Metabolism*. – 1977. – № 26. – P. 665–718.
3. Furuya F., Shimura H., Hideyo S. et al. // *Cancer*. – 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 2865.
4. Liu Ying Y., Marcel P., Stokkel L. et al. // *European J. Endocrinology*. – 2006. – Vol. 154. – P. 525–531.
5. Pulcrano M., Boukheris H., Talbot M. // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 639–646.
6. Faggiano A., Caillou B., Lacroix L. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 203–211.
7. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
8. <http://www.statsoft.ru/>
9. Mian C., Barollo S., Pennel G. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 68, № 1. – P. 108–116.
10. Huang M., Batra R.K., Kogai T. et al. // *Cancer Gene Ther.* – 2001. – Vol. 8, № 8. – P. 612–618.
11. 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.

Г.А. Зубкова, В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький, В.М. Рибальченко,
В.В. Марков, О.М. Яковенко

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

Радіологічна верифікація доклінічних форм гемодинамічних порушень у чоловіків з метаболічним синдромом та цукровим діабетом II типу

Radiology verification of pre-clinical forms of hemodynamic disorders in men with metabolic syndrome and type II diabetes mellitus

Summary. Investigation of the state of blood flow in lower extremities, kidneys, brain tissue, and testes of 85 men with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus aged 30–65 performed with scintillation homographic gamma-camera