

Резюме: В обзоре описаны основные методы лучевой диагностики, которые применяются для выявления гемангиомы позвонка. Рассмотрены основные признаки заболевания при традиционной рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии; приведены лучевые диагностические признаки заболеваний, с которыми дифференцируют симптоматическую гемангиому позвонка.

Ключевые слова: гемангиома, позвоночник, лучевая диагностика.

Резюме: В огляді описані основні методи променевої діагностики, які застосовуються для виявлення гемангіоми хребця. Розглянуто основні ознаки захворювання при традиційній рентгенографії, комп'ютерній томографії, магнітно-резонансній томографії; наведено променеві діагностичні ознаки захворювань, з якими диференціюють симптоматичну гемангіому хребця.

Ключові слова: гемангіома, хребет, променева діагностика.

Summary: This review describes the basic radiological techniques that are used to detect vertebral hemangiomas. The main symptoms of the disease at conventional radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging were discussed; main radiation diagnostic signs of diseases for differentiation of symptomatic vertebral hemangioma were presented.

Keywords: hemangioma, vertebral column, radiology.

Г. В. ЗЕЛІНСЬКА, Г. М. КУЛІНІЧЕНКО

Г. Я. УСТИМЕНКО

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

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОМОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОЦИТОХІМІЧНОГО ПРОФІЛЮ РАДІОЙОДОРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

CYTOMORPHOLOGICAL FEATURES AND IMMUNOCYTOCHEMICAL PROFILE OF RADIOIODINE RESISTANT METASTASES OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA

Головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком щитоподібної залози (ДРЩЗ) визнані радіоїодорезистентні метастази, які виникають в 2–25 % випадків, навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радіоїодотерапією [1]. Найбільш раннє прогнозування та діагностика цих метастазів, які можна здійснювати на доопераційному рівні за умови виявлення цитологічних особливостей клітин радіоїодорезистентних метастазів, допоможуть вчасно розпочати лікування.

Метою роботи було вивчення цитоморфологічного, антигенного та ферментативного профілю клітин радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози та виявлення їх цитоморфологічних та імуноцитохімічних особливостей, які можуть бути використані для доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності папілярних карцином.

Матеріали та методи. Використовували матеріал, отриманий в результаті проведення тонкогілкових

аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 8 до 40 років, що проходили обстеження, хірургічне лікування та радіоїодотерапію у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України». Імуноцитохімічні дослідження виконували на пунктатах 25 первинних пухлин папілярних карцином (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ), виявлених до проведення тиреоїдектомії, та на пунктатах 52 метастазів папілярного раку ЩЗ, діагностованих після проведення тотальної тиреоїдектомії та радіоїодотерапії. З них 37 осіб були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду, а 17 — накопичували радіоїод.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Романовського [2].

Імуноцитохімічні дослідження виконували непрямым імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) миші проти тиреоглобуліну (DakoCytomation, Данія) та за

допомогою МКАТ ТРО-47 проти тиреоїдної пероксидази (DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин забарвлювали розчином гематоксиліну.

Дані статистично опрацьовували непараметричним методом Колмогорова – Смирнова, Манна – Уїтні та методом кореляційного аналізу [3]. Розрахунки виконані в пакеті Statistica 7.0.

Результати та їх обговорення. Останнім часом науковці приділяють чимало уваги дослідженню радіоїодорезистентних метастазів ПК ЩЗ. Існують дані літератури стосовно досліджень гістологічного матеріалу радіоїодорезистентних метастазів ПК ЩЗ та визначення їх деяких гістоморфологічних та імуноцитохімічних особливостей, асоційованих з агресивною поведінкою пухлин та радіоїодорезистентністю [4–6]. Однак не знайдені дані щодо порівняльних досліджень достатніх за чисельністю груп радіоїодорезистентних метастазів (РЙРМ) з групами радіоїодочутливих метастазів (РЙЧМ) та загальною популяцією ПК ЩЗ. Не існує даних стосовно схожих досліджень на пункційному матеріалі РЙРМ. Водночас саме дослідження, проведені на пункційному матеріалі РЙРМ, можуть виявити особливості клітин таких метастазів та розробити нові ефективні методи доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності. Такі методи можуть дати клініцистам інформацію щодо раннього доопераційного прогнозування поведінки пухлин і можливо розвинути радіоїодорезистентності та допомогти визначити найбільш правильну тактику лікування.

Отже, вперше проведені цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження пунктів РЙРМ папілярного раку, в порівнянні з групою РЙЧМ, виявлених у післяопераційному періоді та загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози.

Цитоморфологічні дослідження показали, що пункти РЙЧМ представлені менш атипичними клітинами папілярної карциноми, ніж РЙРМ. Епітелій РЙЧМ цитоморфологічно нагадував аденоматозну гіперплазію порівняно з епітелієм РЙРМ, який мав ознаки вираженої атипії і злоякісності. «Фоном» у пунктах радіоїодочутливих метастазів були лімфоїдні елементи лімфовузла, на відміну від кістозної дегенерації, яка зустрічалася в 80 % пунктів РЙРМ і була відсутня у пунктах РЙЧМ. Показана кореляція між наявністю ознаки кістозної дегенерації та радіоїодорезистентністю. Кістозна дегенерація трапляється в 4 рази частіше у групі РЙРМ, ніж у загальній популяції ПК, та не зустрічається в групі РЙЧМ.

Як цитоморфологічні ознаки, що корелюють з радіоїодорезистентністю, може розглядатися така структура, як комплекс Нехорошкова, що складається з псамомного тільця, оточеного шаром макрофагів та епітеліальних клітин [7]. Така структура зустрічалася в групі РЙРМ в 2,6 рази частіше, ніж у загальній популяції ПК, та не зустрічалася в групі РЙЧМ.

Дані літератури свідчать про те, що до процесу зв'язування та накопичення тиреоїдними клітинами

радіоїоду причетні такі антигени, як тиреоглобулін (Тг) та тиреоїдна пероксидаза (ТПО) [4, 8]. Водночас проведене нами імуноцитохімічне дослідження з антитілами до Тг пунктів РЙРМ показало, що відсоток тиреоїдних клітин, які містять цей антиген, коливається від 30 до 100 %, тобто наявність Тг не гарантує можливість зв'язування радіоїоду тиреоцитами. Цікаво, що відомі випадки, коли при наявності радіоїодорезистентних метастазів, рівень тиреоглобуліну в крові пацієнтів дорівнює 0. Саме в таких випадках імуноцитохімічне дослідження пунктів РЙРМ показало дуже низький вміст клітин метастазу, які містять Тг та слабкий рівень реагування клітин з антитілами до цього антигену.

Імуноцитохімічне дослідження з антитілами до тиреоїдної пероксидази (ТПО) показало існування статистично достовірної різниці в проценті тиреоїдних клітин, які містять цей антиген між радіоїодорезистентними та радіоїодочутливими метастазами ПК ЩЗ. Так, ТПО була відсутня в епітелії більшості РЙРМ (83 %). У той же час у метастазах, які накопичували радіоїод, ТПО виявлялась у високому відсотку епітеліальних клітин (від 75 до 100 %). На основі цього дослідження був розроблений метод прогнозування радіоїодорезистентності та ефективності лікування радіоїодотерапією післяопераційних метастазів ПК ЩЗ на етапі пункційної біопсії, тобто ще до використання радіоїоду [9]. Відсутність ТПО в пунктах метастазів 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.

Висновки. Вперше проведені цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження пунктів радіоїодорезистентних метастазів у порівнянні з групою радіоїодочутливих метастазів та загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози.

Виявлено особливості цитоморфологічної картини радіоїодорезистентних метастазів у порівнянні з радіоїодочутливими метастазами папілярного раку щитоподібної залози. Показано, що цитоморфологічна структура — комплекс Нехорошкова та ознака кістозної дегенерації корелюють з радіоїодорезистентністю.

Імуноцитохімічне дослідження показало різний, переважно високий вміст тиреоглобуліну в пунктах радіоїодорезистентних метастазів, тобто відсутність тиреоглобуліну не корелює з радіоїодорезистентністю, а його наявність не є гарантією радіоїодочутливості метастазу.

Імуноцитохімічне дослідження тиреоїдної пероксидази в пунктах показало існування статистично достовірної різниці вмісту цього антигену між радіоїодорезистентними та радіоїодочутливими метастазами. На основі цього був розроблений спосіб доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності метастазів, виявлених в післяопераційному періоді, який дозволяє визначити статус цих метастазів по відношенню до радіоїоду та обрати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія або хірургічне видалення метастазів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lee M. C. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan / M. C. Lee, J. K. Chung., Y. So // *J. Nucl. Med.* 1999. — Vol. 40, N 6. — P. 986–992.
2. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. — М. : Мир, 1969. — 645 с.
3. <http://www.statsoft.ru/>
4. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? / D. Deandreis, A. Ghuzlan, S. Leboulleux et al. // *Endocr Relat Cancer* February. — 2011. — Vol. 1, N 18. — P. 159–169.
5. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma / M. Rivera, R. Ghossein, H. Schoder et al. // *Cancer*. — 2008. — 113 (1). — P. 48–56.
6. Mutational Profile of Advanced Primary and Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancers Reveals Distinct Pathogenetic Roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1// J. C. Ricorde-Filho, M. Ryder, D. A. Chitale et al. // *Cancer Res* June. — 2009. — Vol. 69, N 1. — P. 4885.
7. Божок Ю. М. Цитоморфологія, цитогенетика та імуноцитохімія в доопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози : автореф. дис. ... д-ра біол. наук : спец. 14.01.14 — ендокринологія / Ю. М. Божок. — Київ, 2004. — 34 с.
8. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin // F. Furuya, H. Shimura, H. Suzuki et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2865–2875.
9. Зелінська Г. В. Тиреоїдна пероксидаза в пунктатах радіоїодрезистентних та радіоїодчутливих метастазів папілярного раку щитоподібної залози / Г. В. Зелінська // *УРЖ*. — 2012. — Т. XX, вип. 3. — С. 299–301.

Резюме. Вперше проведені цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження пунктів радіоїодорезистентних метастазів у порівнянні з групою радіоїодчутливих метастазів та загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози. Виявлено особливості цитоморфологічної картини радіоїодорезистентних метастазів у порівнянні з радіоїодчутливими метастазами папілярного раку щитоподібної залози. Показано, що цитоморфологічна структура — комплекс Нехорошкова та ознака кістозної дегенерації корелюють з радіоїодорезистентністю. Імуноцитохімічне дослідження показали різний, переважно високий вміст тиреоглобуліну в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів, тобто відсутність тиреоглобуліну не корелює з радіоїодорезистентністю, а його наявність не є гарантією радіоїодчутливості метастазу. Імуноцитохімічне дослідження тиреоїдної пероксидази в пунктатах показало існування статистично достовірної різниці вмісту цього антигену між радіоїодорезистентними та радіоїодчутливими метастазами. На основі цього був розроблений спосіб доопераційного прогнозування радіоїодорезистентності метастазів, виявлених у післяопераційному періоді, який дозволяє визначити статус цих метастазів стосовно радіоїоду та обрати правильну тактику лікування (радіоїодотерапія або хірургічне видалення метастазів).

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, прогноз, радіоїодорезистентні метастази, радіоїодчутливі метастази, тиреоїдна пероксидаза.

Резюме. Впервые проведены цитоморфологические и иммуноцитохимические исследования пунктов радиоїодорезистентных метастазов в сравнении с радиоїодчувствительными метастазами и общей популяцией папиллярных карцином щитовидной железы. Выявлены цитоморфологические особенности радиоїодорезистентных метастазов, показано, что цитоморфологическая структура — комплекс Нехорошкова и признак кистозной дегенерации коррелируют с радиоїодорезистентностью. Иммуноцитохимические исследования показали преимущественно высокое содержание тиреоглобулина в пунктатах радиоїодорезистентных метастазов, то есть отсутствие тиреоглобулина не коррелирует с радиоїодорезистентностью, а его наличие не является гарантией радиоїодчувствительности метастаза. Иммуноцитохимические исследования тиреоидной пероксидазы в пунктатах показали статистически достоверную разницу в содержании этого антигена между радиоїодорезистентными и радиоїодчувствительными метастазами. На основе этого был разработан способ дооперационного прогнозирования радиоїодорезистентности метастазов, выявленных в послеоперационном периоде, который позволяет определить статус этих метастазов по отношению к радиоїоду и выбрать правильную тактику лечения (радиоїодтерапия или хирургическое удаление метастазов).

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, прогноз, радиоїодорезистентные метастази, радиоїодчувствительные метастази, тиреоидная пероксидаза.

Summary. For the first time the authors have conducted cytomorphological and immunocytochemical studies of the radioiodine-resistant metastases in compare with radioiodine-uptaking metastases and with a general population of papillary thyroid cancers. The specific morphological structure, known as Nehoroshkov's complex, and signs of cystic degeneration correlated with the radioiodine-resistance. The immunocytochemical studies showed predominantly a high content of thyroglobulin-positive cells in radioiodine-resistant metastases, and therefore, the presence of thyroglobulin-positive cells does not guarantee the radioiodine uptake.

We could recommend using immunocytochemical detection of thyroperoxidase-positive thyrocytes in the biopates of thyroid papillary metastases, found in postoperative period. This approach allows predicting the response of metastases to radioiodine therapy in order to choose a proper therapeutic approach.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, cytological diagnosis, prognosis, radioiodine resistant metastases, radioiodine uptake metastases, thyroid peroxidase.

УДК 616.441-006.6-073.916-085

Д. О. ДЖУЖА

Національний інститут раку МОЗ України, Київ

ОСОБЛИВОСТІ КІНЕТИКИ ^{99m}Tc -(V)DMCA У МЕТАСТАЗАХ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ СЦИНТИГРАФІЇ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ МОНІТОРИНГУ

THE FEATURES OF KINETICS OF ^{99m}Tc -(V)DMCA IN METASTASES OF MEDULLARY THYROID CANCER: THE POSSIBLE WAYS OF OPTIMISATION OF THE SCINTIGRAPHY AT POSTOPERATIVE MONITORING

Стандартний протокол лікування хворих на медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) передбачає хірургічне видалення пухлини і дисекцію центральної групи шийних лімфатичних вузлів. Нехірургічні методи лікування мають застосовуватися тільки в тих випадках, коли операцію не можна виконати. Доступні методи терапевтичного лікування МРЩЗ обмежені та малоєфективні. Зважаючи на це, тривалість і якість життя хворих МРЩЗ значною мірою залежить від ефективності проведення післяопераційного моніторингу і вчасного хірургічного лікування.

В післяопераційному спостереженні пацієнтів провідну роль відіграє регулярне визначення рівня кальцетоніну (КЦТ) у крові та візуалізація осередків метастазування й рецидивів за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), сцинтиграфії. Часто підвищені рівні КЦТ вказують на існування осередків МРЩЗ у тих випадках, коли всі рутинні методи візуалізації (УЗД, КТ, МРТ) не здатні локалізувати ураження. Це звичайно пов'язане з дифузним мікрометастатичним поширенням в легені, печінку, кістковий мозок або з малими розмірами окремих осередків, що менші розрізнявальної спроможності рутинних методів [1, 2]. У цих випадках додаткову діагностичну інформацію можуть надати радіонуклідні методи.

Як туморотропні РФП для моніторингу хворих на МРЩЗ досліджено цілий ряд хімічних сполук ($^{201}\text{TlCl}_2$, фосфонати, мічені ^{99m}Tc , ^{67}Ga -цитрат,

^{99m}Tc -DMCA, ^{123}I -, ^{131}I -метайодобензилгуанідин). Серед доступних РФП ^{99m}Tc -(V)DMCA (^{99m}Tc -карбомек) показує найбільшу діагностичну чутливість — до 60–70 % — і вважається РФП вибору для післяопераційного моніторингу хворих на МРЩЗ [3].

Нові радіонуклідні методики, такі як соматостатинорецепторна сцинтиграфія, імуносцинтиграфія з міченими анти-РЕА антитілами, гастринорецепторна сцинтиграфія, які дозволяють підвищити чутливість діагностики рецидивів і метастазів МРЩЗ до 80–90 %, дороговартісні і до теперішнього часу не набули широкого застосування [4–7].

Метою дослідження є підвищення ефективності сцинтиграфії з ^{99m}Tc -(V)DMCA при моніторингу хворих на МРЩЗ шляхом вивчення особливостей фармакокінетики РФП та оптимізації параметрів радіонуклідних методик.

Матеріали та методи. Обстежено 47 хворих на МРЩЗ, що проходили моніторинг після хірургічного лікування. Серед обстежених 15 (31,9 %) чоловіків і 32 (68,1 %) жінки віком 21–74 роки, середній вік $51,4 \pm 1,8$ року, медіана — 54,0 роки, мода — 62,0 роки. Усі спостереження були верифіковані морфологічно: в 41 (87,2 %) спостереженні визначено медулярний рак, у 4 (8,5 %) медулярно-фолікулярний, у 2 (4,3 %) — медулярно-папілярний.

Розподіл обстежених у групі за класифікацією TNM наведено в таблиці.

Таким чином, у групі післяопераційного моніторингу переважали хворі зі стадіями $T_1N_0M_0$, $T_2N_{0-1}M_0$, $T_3N_{0-1}M_0$, які разом склали 83,0 %.