

рівня ангіотензину II плазми характерне для дівчат з опсоменореєю і вторинною аменореєю.

### Література

1. Сметник В.П. *Климактерий и менопауза*. — М., 2003. — 250 с.
2. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верецагин Г.Н. // *Клин. мед.* — 2002. — № 4. — С. 48–51.
3. Клеменев Л.В. // *Там же* — 2004. — № 10. — С. 4–7.
4. Тарасова А.А., Гаврюшова А.П., Коровина Н.А и др. // *Педиатр.* — 2000. — № 5. — С. 42–46.
5. Oelkers W.K. // *Steroids.* — 1996. — № 61. — P. 77–100.

Г.В. Зелінська

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

### Доопераційне прогнозування радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози Pre-operative prognosis of radioresistant metastases of papillary thyroid cancer

**Summary.** The data about cytomorphological and immunocytochemical peculiarities of the cells of radioiodine resistant metastases of papillary thyroid cancer are reported. A method of preoperative prognosis of radioiodine resistance of this cancer metastases based on determining the percentage of the cells with cytokeratin-17 in the primary tumor punctate was suggested.

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

**Резюме.** Представлены данные о цитоморфологических и иммуноцитохимических особенностях клеток радиоїодорезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Предложен метод дооперационного прогнозирования радиоїодорезистентности метастазов такого рака на основе определения процента клеток с цитокератином-17 в пунктатах первичных опухолей.

**Ключевые слова:** папиллярная карцинома щитовидной железы, цитологическая диагностика, цитокератин-17, радиоїодорезистентные метастазы.

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози, цитологічна діагностика, цитокератин-17, радіоїодорезистентні метастази.

Хоча радіоїодотерапія є ефективним методом лікування диференційованого раку щитоподібної залози (РЩЗ), за даними літератури, при такому лікуванні в 7–35 % випадків з'являються метастази, резистентні до радіоактивного йоду [1]. У таких метастазах клітини папілярного та фолікулярного раків не спроможні зв'язувати радіоїод, або втрачають з часом цю здатність. Йодорезистентність ставить пацієнтів з раком (РЩЗ) в загальний ряд з хворими на пухлини інших локалізацій, для яких не існує такого специфічного ефективного лікування. Саме такі метастази можуть неконтрольовано поширюватися в організмі та зумовлювати смерть хворих на РЩЗ. З огляду на це актуальним є питання раннього прогнозування на доопераційному етапі появи радіоїодорезистентних метастазів папілярного РЩЗ. Тому перспективним напрямком цитологічних досліджень є визначення морфологічних та імуноцитохемічних особливостей клітин таких метастазів з метою визначення ознак, що дозволяли б прогнозувати їх появу.

У роботі використано матеріал, отриманий в результаті проведення тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, що проходили обстеження та хірургічне лікування в клініці НДІ ендокринології та обміну речовин АМН України. Вік пацієнтів становив 8–40 років. Морфологічні та імуноцитохемічні дослідження проведено на матеріалі 60 радіоїодорезистентних метастазів папілярних карцином ЩЗ. Ретроспективний аналіз імуноцитохемічних досліджень з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до цитокератину-17 (ЦК-17) був проведений на матеріалі 32 папілярних карцином ЩЗ.

Цитоморфологічні дослідження матеріалу пункційних біопсій проводили на мазках, фіксованих метанолом та забарвлених за стандартним методом Май-Грюнвальда–Гімза [2].

Імуноцитохемічні дослідження проводили непрямым імунопероксидазним методом [3] за допомогою МКАТ миші проти антигенів: тиреоглобулін — клон ДАК-Тg 6 (DakoCytomation, Данія), цитокератин-17 — клон Е3 (DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохемічної реакції, ядра клітин дофарбовували розчином гематоксиліну.

Статистично опрацьовували дані за непараметричним методом Колмогорова–Смирнова [4] та Манна–Уїтні [5].

Запізнення у виявленні метастазів різко погіршує показники виживання хворих на РЩЗ [6]. Тому дуже важливим є питання прогнозування розвитку радіоїодонегативних метастазів з метою можливого запобігання їх появі або своєчасного виявлення. За даними літератури, важливими чинниками прогнозу ефективності лікування радіоїодом вважають вік, стать хворих, розмір первинної пухлини, наявність віддалених метастазів [7].

У літературі є окремі натяки відносно морфологічних чинників прогнозу успіху лікування пацієнтів з РЩЗ. Так, за даними деяких авторів, прогностичним чинником може виступати тип пухлини. Найнебезпечнішими в прогностичному плані вважають інсулярну карциному, а також окремі варіанти папілярного тироїдного раку — висококлітинний, стовбчато-клітинний та дифузно-склерозивний. І навпаки, прогностичним чинником успішного лікування радіоїодом вважають наявність фолікулів, колоїд яких містить тироглобулін та тетраїодтиронін [8]. Між тим, наші імуноцитохемічні дослідження тироглобуліну в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів, як і дані досліджень розподілу тироглобуліну на гістологічному матеріалі показали, що зменшення вмісту, або відсутність імунореактивного тироглобуліну в метастазах папілярних карцином, як не дивно, не корелює з їх здатністю зв'язувати радіоїод.

Деякі науковці вважають, що до йодо накопичення здатні новоутвори, в структурі яких присутні фолікули,

що містять колоїд. Пухлини, які втрачають фолікулярну структуру, не можуть концентрувати та зберігати йод протягом тривалого часу (наприклад, метастази солідної будови) [9]. Між тим, наші дослідження показали відсутність кореляції між наявністю фолікулярних структур та радіоїодочутливістю метастазів. В 30 % випадків у пунктатах радіоїодонегативних метастазів були знайдені фолікулярні структури з колоїдом всередині або краплини колоїду (рис. 1).

Деякі цікаві спостереження ми зробили при аналізі цитологічних та гістологічних особливостей йодорезистентних метастазів папілярного тироїдного раку хворих нашої клініки. Виявилось, що 80 % таких метастазів мали ознаки масивної кістозної дегенерації. Натомість, у загальній популяції папілярних карцином ознаки такої дегенерації знайдено лише в 27 % метастазів. У кістозно дегенеруючих метастазах значна частина об'єму утвору належить не клітинам, а індиферентній до радіоїоду кістозній порожнині. Виходячи

з цього, можна припустити, що для успіху радіоїодотерапії має значення не тільки здатність клітин до зв'язування йоду, а й їх кількість в одиниці об'єму метастазу.

Наші цитоморфологічні дослідження також показали, що в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів у 3,5 рази частіше, ніж у загальній популяції папілярних карцином, зустрічаються описані нами раніше комплекси Нехорошкова (рис. 2) [10]. Крім того, існують дані літератури з приводу кореляції між радіоїодорезистентністю та наявністю ознак дегенерації і вакуолізації клітин [11]. Ці ознаки характерні і для клітин, що входять до комплексів Нехорошкова.

В низці публікацій як специфічний метод прогнозу радіоїодорезистентності пропонують використати імуноцитохемічне визначення на парафінових зрізах первинних пухлин мембранного протеїну, задіяного у системі транспортування йоду в цитоплазму клітин — NIS. Логічно було б сподіватись, що за його відсут-

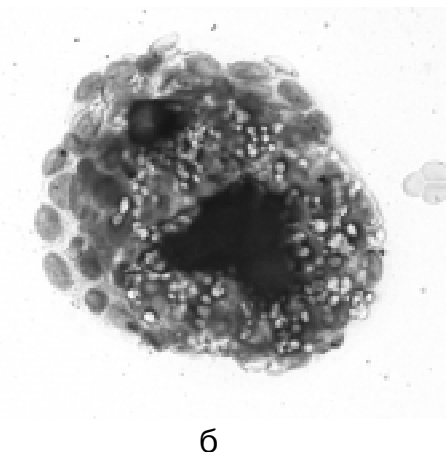
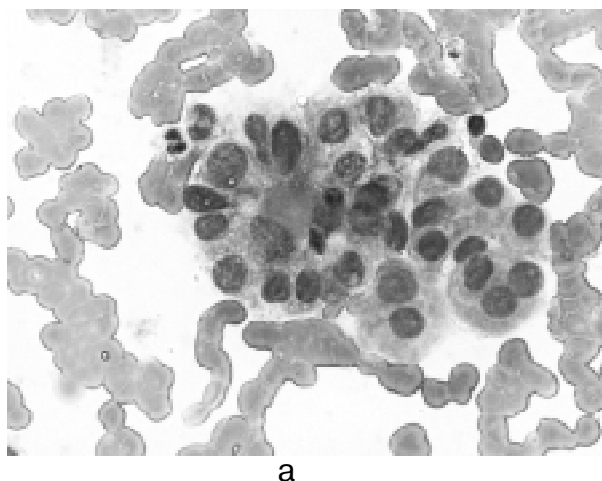


Рис. 1. Фолікулярна структура: а — з колоїдом, б — комплекс Нехорошкова в пунктатах радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози. Забарвлення за Романовським,  $\times 40$

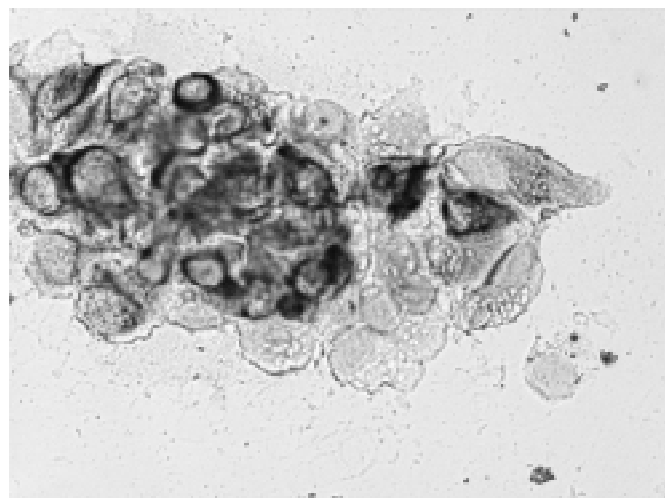


Рис. 2. Імуноцитохемічне забарвлення антитілами до ЦК-17 епітелію радіоїодорезистентного метастазу папілярної карциноми. Цитологічний препарат пунктату,  $\times 40$ . Ядра клітин дофарбовані гематоксиліном

ності метастази будуть нечутливими до радіоїодотерапії. Але насправді прогноз за цією ознакою справджувався лише у 46 % випадків [12]. Недоліком методу є також і те, що дослідження здійснюються на післяопераційному матеріалі, коли операцію вже зроблено.

Виходячи з цього, залишається відкритим питання пошуку специфічних чинників і розробки нових ефективних методів прогнозування появи радіоїодорезистентних метастазів. На це були спрямовані також і наші дослідження.

Ми не знайшли чітких цитоморфологічних критеріїв, на основі яких можна було б прогнозувати появу йодонегативних метастазів. Як зазначалося вище, тироглобулін теж не став надійним чинником такого прогнозу.

Досить несподівано виявилось, що як імуноцитохемічний чинник прогнозу появи радіоїодорезистентних метастазів папілярного тироїдного раку може виступати один із структурних білків цитоскелета епітеліальних клітин — ЦК-17. Наші попередні дослі-

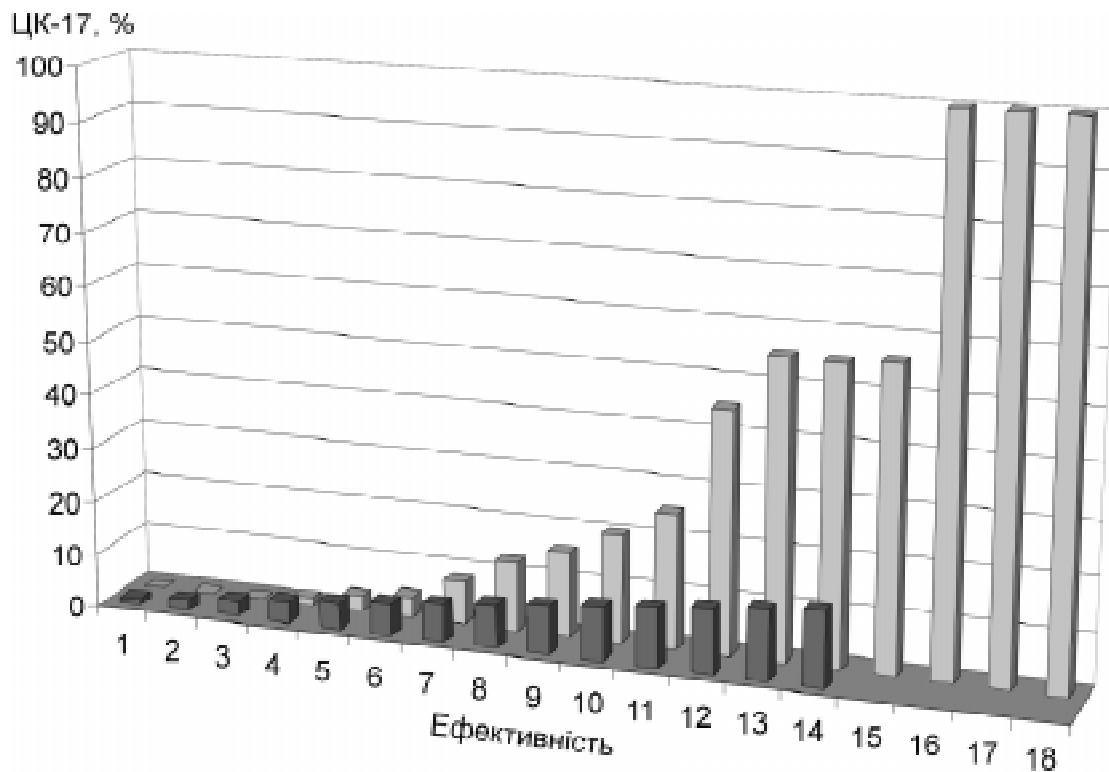


Рис. 3. Розподіл пацієнтів з високою (темні стовпчики) та низькою (світлі стовпчики) ефективністю радіоїодотерапії за процентним вмістом ЦК-17-позитивних клітин у пунктах папілярних карцином

дження показали, що цей цитокератин є маркером малігнізації тироїдного епітелію та цікавий тим, що клітини, здатні до його експресії, характеризуються відсутністю чи зниженням вмісту деяких тироїдспецифічних компонентів, причетних до метаболізму йоду (йодпероксидаза та тироглобулін) [13]. Це спонукало нас провести імуноцитохемічне дослідження ЦК-17 у пунктах радіоїодорезистентних метастазів. Дослідження показало, що клітини, які експресують детермінанти ЦК-17, складають вищий відсоток (3–100 %) від загальної популяції епітеліальних клітин пунктів цих метастазів порівняно із загальною популяцією папілярних карцином щитоподібної залози (від 0,25 %) (рис. 3).

Таким чином, ці клітини можуть бути одним з джерел метастазів, резистентних до радіоїоду. Таке припущення було перевірено порівнянням ефективності радіоїодотерапії для груп хворих з різним вмістом ЦК-17 у клітинах пунктів первинних пухлин папілярної карциноми. Виявилося, що пацієнти, в пунктах пухлин яких вміст тиреоцитів з ЦК-17 становив менше 5 %, успішно лікувалися радіоїодом. У той же час, у 70 % хворих із вмістом цього антигену більше ніж у 5 % клітин, спостерігалися радіоїодорезистентні метастази. Таким чином, ЦК-17 може бути використаний як цитологічний маркер прогнозування радіоїодорезистентності з вірогідністю 70 %, що перевищує такий показник для NIS-протеїну.

Отже, на сьогоднішній день актуальною проблемою радіоїодотерапії папілярного раку ЩЗ є розробка нових методів вчасної діагностики радіоїодорезистент-

них метастазів. Не виявлено чітких цитоморфологічних ознак клітин, які б дозволи прогнозувати радіоїодорезистентність. Водночас показано, що деякі морфологічні структури перспективні у цьому відношенні. Доведено, що в папілярних карциномах та їх метастазах, нечутливих до лікування радіоїодом, збільшується процентний вміст епітеліальних клітин, які експресують ЦК-17.

Ми запропонували доопераційне прогнозування появи радіоїодорезистентних метастазів папілярного раку ЩЗ шляхом визначення в пунктах первинних пухлин процентного вмісту тиреоцитів, які реагують з антитілами до ЦК-17.

### Література

1. Robbins R., Drucker W., Hann L., Tuttle R.M. // *Advanc. in intern. medic.* – 2001. – Vol. 46. – P. 277–294.
2. Лилли Р. *Патогистологическая техника и практическая гистохимия.* – М.: Мир, 1969. – 645 с.
3. Угрюмов М.В. // *Итоги науки и техники. Морфология человека и животных.* – М.: ВИНТИ, 1991. – Т. 15. – 114 с.
4. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.* – Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
5. Крамер Г. *Математические методы статистики.* – Ижевск: Регуляр. и хаотич. динам., 2003.
6. Эпштейн Е.В., Олейник В.А., Совенко Т.К. // *Промен. диагност., промен. тер.* – 2000. – № 1. – С. 53–54.
7. Tesbrek T., Kissov D. // *Neoplasma.* – 1975. – Vol. 22, № 3. – P. 329–334.
8. Batge B. // *Virchows Arch. A Pathol. Anat.* – 1992. – Vol. 421. – P. 521–526.
9. Kodama T., Fujimoto Y., Obara T. et al. // *World J. Surg.* – 1988. – Vol. 12. – P. 439–444.
10. Божок Ю.М. *Цитоморфологія, цитогенетика та імуноцитохімія в доопераційній діагностиці ново-*

утворень щитовидної залози: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. — К., 2004. — 229 с.

11. Akslen L.A., LiVolsi V.A. // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88, № 4, — P. 1902–1908.
12. Castro M.R., Bergert E.R., Goellner J.R. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2001 — Vol. 86, № 11. — P. 5627–5632.
13. Божок Ю.М., Зелінська А.В., Василько В.В. // *Експерим. онкол.* — 1994. — Т. 16, № 2–3. — С. 154–158.

А.Л. Камінська<sup>1</sup>, М.О. Ніколов<sup>2</sup>,  
М.М. Коваленко<sup>2</sup>, І.А. Вороніна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київська міська клінічна лікарня № 14,

<sup>2</sup>Національний технічний університет  
України «КПІ», Київ

## Інтегральна оцінка функціонального стану нирок за даними реносцинтиграфії при хемотерапії хворих на рак грудної залози

### Renoscintigraphic integral assessment of kidney functional state at chemotherapy for breast cancer

**Summary.** The purpose of the work was quantitative integral assessment of functional state of the kidneys at analysis of the results of multi-purpose scintigraphy with phosphate compounds labeled with <sup>99m</sup>Tc in patients with breast cancer.

Dynamic scintigraphy in the mode of multipurpose scintigraphy was done in 90 patients with various nephrourological disorders who underwent chemotherapy. The obtained findings suggest significant aggravation of both renoscintigraphy parameters and integral indices irrespective of the type of chemotherapy especially in patients with the history of nephrourological disorders.

**Key words:** functional state of the kidneys, renoscintigraphy, breast cancer, chemotherapy.

**Резюме.** Целью работы стала количественная интегральная оценка функционального состояния почек при анализе результатов многоцелевой сцинтиграфии с фосфатными соединениями, мечеными <sup>99m</sup>Tc, у больных раком грудной железы.

Динамическая реносцинтиграфия в режиме многоцелевой сцинтиграфии проведена 90 пациентам, проходившим химиотерапию, с различными нефроурологическими нарушениями. Полученные данные указывают на достоверное ухудшение значений как параметров реносцинтиграфии, так и интегральных показателей независимо от вида химиотерапии, особенно у больных с нефроурологическими нарушениями в анамнезе.

**Ключевые слова:** функциональное состояние почек, реносцинтиграфия, рак грудной железы, химиотерапия.

**Ключові слова:** функціональний стан нирок, реносцинтиграфія, рак грудної залози, хемотерапія.

Радіонуклідні методики вже кілька десятиліть становлять «золотий» стандарт дослідження функціонального стану сечовидільної системи. Такі методики дозволяють оцінювати [1]: параметри ниркової гемодинаміки, фільтраційної, секреторної та екскреторної здатності нирок, наявність осередкових змін у паренхімі нирок, рефлюкси, стан сечоводів, а також визначати ступінь запального процесу.

Утім, підвищення інформативності та уможливлення оцінки різних морфологічних і функціональних особливостей стану сечовидільної системи спричиняє різке збільшення числа якісних і кількісних параметрів, які підлягають аналізу. Для оптимізації діагностичного процесу і систематизації даних було запропоновано використовувати стандартизовані протоколи опису результатів дослідження [2, 3]. Подібні протоколи

дозволяють об'єктивізувати результати досліджень, виявляти причинно-наслідкові зв'язки, мінімізувати вплив «людського» фактора тощо. Однак наявність численних даних для оцінки суттєво ускладнює формування висновку. При яскраво виражених патологічних змінах цей недолік істотно не впливає на опис результатів дослідження пацієнта. Але в деяких випадках отримана інформація не є однозначною. При класичному статистичному аналізі дані усереднюються і нівелюються, статистично вірогідної різниці між групами не спостерігається. Особливе значення це має при хемотерапії у онкологічних хворих, коли функцію нирок, в основному, оцінюють на підставі клініко-лабораторних даних.

У зв'язку з цим метою нашої роботи стала кількісна інтегральна оцінка функціонального стану нирок при аналізі результатів багатоцільової сцинтиграфії з фосфатними сполуками, меченими <sup>99m</sup>Tc, у хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Обстежено 90 жінок, хворих на РГЗ, віком 39–72 роки. Пацієнтки були розподілені на дві групи, залежно від наявності, за даними анамнезу, нефроурологічних порушень (НУП). До першої групи ввійшли 42 (46,6 %) жінки без змін морфо-функціонального стану нирок. У 48 (53,4 %) пацієнток другої групи в анамнезі були визначені різні НУП: у 20 — хронічний пієлонефрит, у 8 — сечокам'яна хвороба, у 5 — артеріальна гіпертензія, у 3 — нефроптоз і у 12 — інші захворювання нирок.

Пацієнток обстежували за протоколом багатоцільової сцинтиграфії (БЦСГ) [4–6], одним з етапів якої є динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ). Проводили БЦСГ до і після хемотерапії (ХТ) (неоад'ювантної та ад'ювантної) і внутрішнього введення фосфатних сполук, мечених <sup>99m</sup>Tc (пірофосфат, метилендифосфонат) активністю 400–600 МБк на гамма-камерах ГКС-301Т і ОФЕКТ-1 (Україна). Запис інформації при ДРСГ здійснювали з експозицією 1 кадр за 30 секунд, час дослідження — 20 хвилин; матриця зображення 256 x 256 x 16. Дані ДРСГ опрацьовували за допомогою програмного забезпечення «Spect Work» (Україна).

Для оцінки функціонального стану нирок використовували такі загальноприйняті параметри: швидкість клубочкової фільтрації, стандартизована на поверхню тіла пацієнта (ШКФ/S); питома (A<sub>п</sub>) і абсолютна (A<sub>абс</sub>) асиметрія швидкості накопичення радіофармпрепарату (РФП) в нирках; час максимального накопичення РФП у нирках (T<sub>max</sub>); відсоток елімінації РФП до 20-ї хвилини дослідження (E<sub>20</sub>); час візуалізації сечового міхура (T<sub>см</sub>).

На основі даних щодо кліренсу крові від РФП розраховували ШКФ/S за формулою Крамера [7].

A<sub>абс</sub> — відношення кількості імпульсів у «зоні інтєресу» лівої і правої нирок на 3-й хвилині дослідження:

$$A_{абс} = \frac{\max(A_{ЛН}, A_{ПН})}{\min(A_{ЛН}, A_{ПН})}, \quad (1)$$