

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Ткаченко Григорій Іванович,
Луховицька Наталія Ігорівна,
Ткаченко Юрій Григорович,
Грушка Ганна Василівна,
Кондратьєва Ольга Григорівна,
*Астап'єва Ольга Миколаївна,
*Паскевич Ольга Іванівна

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків,
* Харківський національний
медичний університет*

Особливості діагностики рецидивного диференційованого тироїдного раку

The peculiarities of diagnosis of differentiated thyroid cancer relapses

Діагностика рецидивів та/або метастазів диференційованого раку щитоподібної залози

За даними літератури [1], сучасний арсенал діагностики рецидивів тироїдного раку включає кілька груп методів:

- клінічні;
- імунометричні (визначення пухлинного маркера тироглобуліну та антитіл до нього);
- інструментальні методи діагностики, які дозволяють виявити патологічну тканину, нез'ясувавши її природу;
- цитологічна діагностика, що вказує на клітинний склад підозрілої тканини (на сучасному рівні проводять не тільки цитологічне, але й імуноцитохімічне дослідження);
- радіоізотопні методи, які відкривають функціональні характеристики пухлини.

Кожен із зазначених методів має свої переваги та обмеження, але їх адекватне поєднання дозволяє підвищити ефективність діагностики рецидивного процесу при диференційованому тироїдному раці.

До клінічних методів обстеження належать, насамперед, огляд та пальпація ший. Незважаючи на те що ділянка ший добре доступна при пальпації, клінічне виявлення місцевих рецидивів та метастатично уражених лімфатичних вузлів (ЛВ) досить низьке. Часто пальпаторно неможливо провести межу між метастатично ураженими лімфовузлами та реактивним лімфаденітом. У місці післяопераційного рубця рецидиви також можуть пальпуватися лише при їх типовій локалізації та розмірі не менш, ніж 0,5 см. Згідно з даними ряду

авторів, показники чутливості методу пальпації для місцевих форм рецидивів дрібноклітинного раку щитоподібної залози (ДРЦЗ) коливаються в межах 60–70 % [1].

Імунометричні методи виявлення рецидивів ДРЦЗ

У літературі описано, що серед арсеналу методів виявлення рецидивів ДРЦЗ визначення пухлинних маркерів є важливим і ефективним методом [2].

У випадках диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) принциповим є визначення рівня тироглобуліну (ТГ) у крові пацієнта, оскільки він є чутливим маркером метастазів ДРЦЗ. Уперше рівень ТГ був виміряний у 1940 році А. Lerman, а в 1975 році була доведена діагностична ефективність методу визначення рівня ТГ при спостереженні за пацієнтами з ДРЦЗ [2]. Тироглобулін виявляється у здорових осіб, у пацієнтів після проведення органозберігальних операцій на ЩЗ, а також після її повного видалення та при наявності метастазів. Його концентрація залежить від кількості тироїдної тканини, присутності факторів, які можуть деструктивно впливати на ЩЗ (біопсія, операція, введення радіоактивного йоду, зовнішнє опромінення, запалення) та чинників, які активують тиротропний гормон (ТТГ), ТТГ-рецептори, людський хоріонічний гонадотропін, ТТГ-стимулюючі антитіла) [3, 4]. ТГ присутній у більшості випадків диференційованого раку ЩЗ та при деяких анапластичних карциномах. Період напіврозпаду ТГ після тироїдектомії становить 65 год та знижується до 5–10 нг/мл до 25-ї доби

після операції [5]. Враховуючи, що рівень ТГ є високочутливим маркером діагностики метастазів, інколи дослідники пропонували його, а не ^{131}I -сцинтиграфію як основний маркер післяопераційного моніторингу хворих [6]. Але зважаючи на те, що визначення рівня ТГ та ^{131}I -сцинтиграфія допомагають вирішити різні питання, належить використовувати обидва методи, оскільки вони доповнюють один одного. Існують фактори, які впливають на точність визначення рівня ТГ в крові: наявність антитіл до ТГ або імунологічно інертного ТГ, термінальна стадія ниркової недостатності, надзвичайно високий рівень ТГ та ін. Антитіла до ТГ є найчастішою причиною помилок при визначенні його рівня, причому їх титр не має суттєвого значення [7]. Навіть дуже низька концентрація антитіл може призвести до хибних результатів. Рівень антитіл до ТГ виявляється приблизно у 15–30 % хворих на рак щитоподібної залози. Хоча антитіла до ТГ прямо не впливають на прогноз захворювання, їх наявність може свідчити про пролонгацію хвороби [8, 9].

Визначення рівня ТГ має свої обмеження. По-перше, ступінь диференціювання пухлини не дає інформації про здатність синтезувати ТГ: наприклад, високодиференційований РЩЗ може продукувати дуже невелику кількість ТГ, тоді як низько- або помірно-диференційований РЩЗ може забезпечувати високий рівень ТГ в крові. По-друге, відсутня кореляція рівня ТГ з можливістю пухлини накопичувати ^{131}I , навпаки, оскільки вони відтворюють різні функції клітини. У цьому випадку показовим прикладом є онкоцитарний рак ЩЗ, який має здатність синтезувати ТГ, але накопичує ^{131}I менш, ніж у 10 % випадків. По-третє, низький рівень ТГ (від 2 до 5 нг/мл) або його відсутність не виключає наявності пухлини. По-четверте, хворі на фолікулярний рак мають більш високий рівень ТГ, ніж хворі на папілярну форму цього захворювання. На жаль, неможливо чітко визначити межу, яка дозволяє стверджувати відсутність або наявність метастазів за результатами вимірювання рівня ТГ [10]. За протоколом післяопераційного ведення хворих на ДРЩЗ допустимим вважається рівень ТГ на фоні прийому тироїдної терапії до 5 нг/мл, при відміні останньої — 10 нг/мл. Деякі автори знижують допустимий поріг ТГ до 3 нг/мл і більше на фоні супресив-

ної терапії та вважають, що такий рівень показника через 1 рік після операції буде незалежним фактором ризику рецидиву, незважаючи на гістологічний варіант пухлини і TNM-стадію [11].

Інструментальні методи діагностики

За даними літератури, до інструментальних методів дослідження належать ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітнорезонансна томографія (МРТ).

Найбільш розповсюдженим і доступним методом у діагностиці місцевих та регіонарних рецидивів тироїдного раку є УЗД. Цей метод безпечний, високоефективний та відносно дешевий. Такі характеристики дозволяють застосовувати УЗД настільки часто, наскільки це потрібно для моніторингу захворювання, що особливо актуально при нагляді за вилікуваними хворими для вчасного виявлення рецидиву. Крім того, цей метод має високу чутливість, що пов'язано з можливістю визначити патологію розмірами до 1–2 мм, та дозволяє за короткий проміжок часу обстежити досить багато хворих. Ефективність УЗД у виявленні збільшених ЛВ ший сягає 90 % [12]. Проте діагностика регіонарних метастазів має свої особливості, на думку численних авторів, сонологічні критерії, які дозволяють провести точне диференціювання між метастатичним і реактивним характером ураження ЛВ, практично відсутні [13]. Автори зауважують, що сонологічне дослідження повинно доповнюватися кольоровим доплерівським картуванням (проводиться оцінювання власних судин ЛВ, типу кровотоку, ступеня васкуляризації та характеру їх розподілу) [14].

Особливо ефективною є УЗД у поєднанні з тонкоіголковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ). Проведення ТАПБ і УЗД одразу відповідає на питання диференціювання між реактивним лімфаденітом та рецидивом тироїдного раку [15]. На сьогодні розроблені методи молекулярної діагностики РЩЗ з високою специфічністю і чутливістю [16]. До них належить визначення експресії гена hTERT в матеріалі ТАПБ, а ще таких генетичних маркерів як ESM1 та TMPRSS4 [17, 18]. На жаль, загальне застосування цього методу неможливе з причин його високої вартості.

Інформативність КТ та МРТ для діагностики місцевих та регіонарних рецидивів досить низь-

ка (35–40 %) [19], крім того, ці дослідження значно дорожчі. Більш ефективним вважається застосування цих методів для виявлення чи визначення середостінних лімфовузлів (чутливість методів 50–60 %). Перевагою цих методів є можливість виявити пухлинну чи залишкову тироїдну тканину, розташовану ретростернально, інтраторакально та ретротрахеально. Існує можливість оцінити відношення пухлинної тканини до навколишніх тканин, а також провести дослідження декількох ділянок інтересу.

Спіральна КТ є важливим діагностичним методом для виявлення міліарних легневих метастазів. До того ж відомо, що більш інформативний характер має КТ з контрастуванням, але застосування найбільш поширених йодовмісних контрастних препаратів може викликати станінг-ефект і робить неможливим проведення сцинтиграфічних досліджень із радіоїодом протягом 4–6 місяців [20].

МРТ має майже такі ж переваги та недоліки, як і КТ: висока точність для визначення анатомічних структур, найвища контрастність тканини, але неспецифічність одержаних результатів щодо диференціювання між доброякісними та злоякісними пухлинами. Проведення контрастної МРТ з гадолінієм дозволяє диференціювати васкуляризацію пухлин. Злоякісні пухлини на МРТ виглядають як гіперінтенсивні утворення. Втім при цьому наявність ізо- чи гіпоінтенсивного зображення не виключає вірогідності карциноми.

Практично всі дані про інформативність, специфічність та чутливість КТ і МРТ у виявленні рецидивів та/або метастазів тироїдного раку 10–15-річної давності [21–23]. Це зумовлено тим, що останніми десятиріччями дослідники використовують такі методи діагностики як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та гібридні установки типу ПЕТ/КТ, ПЕТ/МРТ, ОФЕКТ/КТ.

Сцинтиграфічні методи виявлення рецидивів ДРЩЗ

Пухлинні маркери забезпечують інформацію про наявність метастазів, але не дозволяють виявити локалізацію патологічного процесу.

Для візуалізації можливих метастазів застосовується сцинтиграфія із ^{131}I , ^{201}Tl -хлоридом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосміном, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ та іншими препаратами.

Сцинтиграфія із радіоїодом є рутинним діагностичним методом у випадках ДРЩЗ у зв'язку з його високою специфічністю, яка базується на унікальній можливості тироїдних тканин накопичувати йод. Автори встановили, що загальна чутливість досягає 40–90 % при специфічності 90–100 % [11]. За даними літератури, 15–50 % пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ можуть мати негативні результати діагностичної ^{131}I -сцинтиграфії. Після застосування лікувальних активностей цього РФП, чутливість дослідження значно підвищується (до 70–100 %). Причинами неефективності дослідження з радіоїодом можуть бути радіоїодонегативність пухлинної тканини (інсулярний рак, або рак з оксифільних клітин) або втрата диференціювання, яка часто супроводжує рецидиви захворювання [24]. Іншими причинами відсутності накопичення радіоїоду можуть бути дифузні метастази, які мають занадто малий розмір для виявлення, присутність залишкової тканини ЩЗ, що заважає візуалізації метастазів, та хибно-позитивне підвищення рівня ТГ. Одним з основних недоліків використання цього методу є необхідність відміни гормонотерапії (застосування рекомбінантного тиротропіну препарату «Тироген» має високу вартість і часто його неможливо купити з економічних причин). І все ж таки, незважаючи на всі недоліки, радіоїод є єдиним препаратом, який використовують і для діагностики, і для лікування як первинного ДРЩЗ, так і його рецидивів [25].

Сцинтиграфія з іншими РФП

^{201}Tl -хлорид використовують для діагностики метастазів тироїдного раку протягом останніх 20 років. Проникнення його в клітину відбувається активним шляхом і залежить від активності АТФ-ази та мембранного потенціалу. Ефективність сцинтиграфії з талієм майже така ж висока, як і з ^{131}I [26]. Дослідники виявили певну закономірність, йодопозитивні рецидиви та/або метастази мають низький рівень накопичення талію, а йодонегативні, навпаки, високий. Загалом чутливість ^{201}Tl -хлориду для виявлення рецидивів тироїдного раку становить 42–62 % [27, 28].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ належить до ліпофільних катіонів, проникає у клітину шляхом пасивної дифузії, акумулюючись на мітохондріальній мембрані і віддзеркалює метаболічну активність тканин [29]. За даними літератури, інформативність

цього РФП найвища для виявлення місцевопоширених форм рецидивів тироїдного раку [30, 31]. За нашими попередніми дослідженнями, цей препарат показав високу специфічність і чутливість для діагностики йодонегативних форм рецидивів ДРЩЗ (чутливість — 88 %, специфічність — 67 %, точність — 81,3 %) [32]. Визначено, що найбільш інформативним методом діагностики для виявлення йодонегативних метастазів і рецидивів у хворих на ДРЩЗ з йодонегативними сканами і підвищеним рівнем ТГ є скінтиграфія з $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})\text{DMSA}$ (чутливість методу 85 %, специфічність — 76 %, точність — 80,9 %), яка дозволяє виявити не тільки локально розташовані, але й віддалені метастази та/або рецидиви ДРЩЗ [33].

До переваг цих трьох радіонуклідів належить незначне променеве навантаження та можливість проводити дослідження на фоні супресивної гормонотерапії.

Позитронно-емісійна томографія

ПЕТ із фтордезоксиглюкозою (FDG) для визначення рецидивів та/або метастазів тироїдного раку вперше була застосована в 1987 році. Принцип методу заснований на здатності радіоактивно міченого аналога глюкози накопичуватися в пухлинній тканині, що характеризується посиленням метаболізму [34]. Відомо, що метаболізм глюкози корелює зі ступенем злоякісності пухлини, підвищуючись як у випадку недиференційованого тироїдного раку, так і диференційованого, що втратив здатність фіксувати радіоїод. У випадках ДРЩЗ ефективність ПЕТ становить близько 75 %. Численні дослідження ефективності ПЕТ у випадках йодонегативних сканів і підвищеного рівня ТГ показали чутливість від 64 до 94 %. Чутливість цього дослідження для йодопозитивних метастазів значно нижча — від 16 до 65 % [35]. Ефективність ПЕТ зростає при посиленні пухлинної трансформації, включаючи диференціацію пухлини, та може використовуватись як маркер пухлинної прогресії. Але необхідно зазначити, що можуть також відмічатися хибно-позитивні результати, особливо за наявності пухлин іншого походження. Накопичення ^{18}F FDG у пухлині не залежить від ТТГ-стимуляції, хоча деякі науковці описують підвищення акумуляції РФП пухлиною після відміни супресивної терапії.

Автори зауважують, що навіть аналізу резуль-

татів діагностики з використанням сучасного гібридного обладнання (ПЕТ/КТ) недостатньо для відповіді на питання наявності чи відсутності рецидиву ДРЩЗ. Дослідження повинні бути комплексними, з визначенням рівня ТГ і сонографічним дослідженням [36].

Останнім часом проводиться все більше досліджень із застосуванням для ПЕТ діагностики такої групи РФП, як соматостатини. Розроблені для діагностики нейроендокринних пухлин, вони застосовуються для виявлення рецидивів тироїдного раку пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ і відсутністю будь-яких інших ознак пухлини, навіть при ПЕТ з FDG. Так, автори [37] встановили, що ПЕТ з ^{68}Ga -DOTA-TOC має чутливість 68 % для діагностики йодонегативних форм рецидивів тироїдного раку, які не візуалізуються іншими методами досліджень. Автори [38] проводять клінічні дослідження із застосуванням соматостатинів (^{68}Ga -DOTA-TOC і ^{68}Ga -DOTA-LAN) у лікуванні йодорезистентних форм тироїдного раку.

Отже, зрозуміло, що для своєчасного виявлення рецидивів хворі на тироїдний рак потребують довічного нагляду. Враховуючи надані матеріали щодо ефективності різних методів діагностики, їх особливостей, характеристики, переваг та обмеження, очевидно, що це не просте питання, і воно вимагає подальших досліджень.

Література

1. Фомина Н.Ю., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. // Сиб. онкол. журн. — 2007. — № 4. — С. 24.
2. Torrens J.I., Burch // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 30, № 2. — P. 429–467.
3. Giovanella L., Suriano S., Ceriani L., Verburg F.A. // *Clin. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 36, № 2. — P. 109–112.
4. Giovanella L., Maffioli M., Ceriani L. et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — Vol. 47, № 8. — P. 1001–1004.
5. Giovanella L., Ceriani L., Maffioli M. // *Head Neck.* — 2010. — Vol. 32, № 5. — P. 568–571.
6. Castagna M.G., Brilli L., Pilli T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 76–81.
7. Kim W.G., Yoon J.H., Kim W.B. et al. // *Ibid.* — 2008. — Vol. 93, № 12. — P. 4683–4689.
8. Giovanella L., Keller F., Ceriani L., Tozzoli R. // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2009. — Vol. 47, № 8. — P. 952–954.
9. Митюкова Т.А., Леонова Т.А., Платонова Т.Ю. и др. // *Известия нац. акад. наук Белоруссии (серия мед. наук).* — 2012. — № 2. — С. 38–46.
10. Giovanella L., Ceriani L., Suriano S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 69, № 4. — P. 659–653.
11. Sawka A.M., Orlov S., Gelberg J. et al. // *Head Neck.* — 2008. — Vol. 30, № 6. — P. 693–700.
12. Hegedus L., Bonnema S.J., Bennedbaek F.N. // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 102–132.
13. Jatin P. S. *Surgical management of cervical lymph nodes* // P. S. Jatin // *Рак щитовидной железы и эндемический зоб: Матер. межрегион. конф. с междунар. участием, Москва, 5–7 апреля* — М., 2007. — С. 29–30.

14. Бочкарева О.В., Синюкова Г.Т., Костякова Л.А. и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – вып. 22, № 1 (83). – P. 29–37.
15. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: Рук-во // О.К. Хмельницкий. – СПб: СОТИС, 2002. – 288 с.
16. Михнин А.Е. // Практик. онкол. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 17–25.
17. Fryknas M., Wickenbergg U., Goransson H. et al. // Tumour Biol. – 2006. – Vol. 27. – № 4. – P. 211–220.
18. Kebebew E., Peng M., Reiff E. et al. // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – № 3. – P. 353–363.
19. Blermann M., Johnsenm B., Naum A. et al. // Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag. – 2010. – Vol. 37. – P. 291–291.
20. Lima V.L., Santos A.O., Amorin B.J. et al. // Ibid. – 2010. – Vol. 37. – P. 208–208.
21. Shimura H., Takazawa K., Endo T. et al. // J. Endocrinol. Invest. – 1990. – Vol. 13, № 1. – P. 73–76.
22. Stark D.D., Clark O.H., Moss A.A. // Surgery. – 1984. – Vol. 96, № 6. – P. 1083–1091.
23. Rubello D., Saladini G., Carpi A., Casara D. // Biomed. Pharmacother. – 2000. – Vol. 54, № 6. – P. 337–344.
24. Lee H.J., Rha S.Y., Jo Y.S. et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 63–68.
25. Zerva B., Koutsikos J., Palestidis C. et al. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 50, № 4. – P. 348–354.
26. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Ono Y. // Nucl. Med. Commun. – 2000. – Vol. 21, № 10. – P. 917–923.
27. Chang C.T., Liu F.Y., Tsai J.J., Lin C.C. // Anticancer. Res. – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 2965–2967.
28. Mruck S., Psahlberg A., Papadopoulos T. // J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 43, № 2. – P. 145–152.
29. Fujie S., Okumara Y., Sato S., Akaki S. // Acta Med. Okayama. – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 99–107.
30. Sripraporn J., Toorpongkol C., Satayaban B., Chantamoon N. // Ann. Acad. Med. Singaporl. – 2002. – Vol. 31, № 2. – P. 195–198.
31. Hsu C.H., Liu F.Y., Yen R.F., Kao C.H. // Endocrinol. Res. – 2003. – Vol. 29, № 1. – P. 9–15.
32. Афанасьєва Н.І., Луховицька Н.І. // УРЖ. – 2007. – Т. XV, вип. 2. – С. 253–256.
33. Афанасьєва Н.І., Луховицька Н.І., Паскевич О.І. // Сучасні досягнення ядерної медицини: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Київ, 30 вересня–1 жовтня 2008 р.). – К., 2008. – С. 16–19.
34. Szabo P., Galgoczy H., Varga Z. et al. // Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag. – 2010. – Vol. 37. – P. 208.
35. Nogueiras Alinso J.M., Paez Alvarez A.M. et al. // Ibid. – 2010. – Vol. 37. – P. 208.
36. Diagnostic accuracy of neck ultrasonography and 18F-FDG PET/CT for recurred thyroid cancer; correlation of results to the serum thyroglobulin level // Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag. – 2011. – Vol. 38. – P. 99.
37. Kreissl M.C., Verburg F.A., Hategan M.C. et al. // Ibid. – 2010. – Vol. 37. – P. 290–291.
38. Traub-Weldinger T., Pultzer D., Waits D. et al. // Ibid. – 2011. – Vol. 38. – P. 100.

Надходження до редакції 06.02.2014.

Прийнято 11.03.2014.

Адреса для листування:
Луховицька Наталія Ігорівна,
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України»,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна