



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86375**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/574** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08694**

(22) Дата подання заявки: **10.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Зелінська Ганна Володимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ",  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАДІОІОДТЕРАПІЄЮ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ МЕТАСТАЗІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності лікування радіоїодтерапією післяопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози включає дослідження пункційного матеріалу. Як пункційний матеріал використовують пунктат післяопераційного метастазу, визначають антиген-тиреοїдну пероксидазу і, якщо вміст клітин з цим антигеном перевищує 75 %, прогнозують ефективне лікування радіоїодтерапією, а при відсутності цього антигену прогнозують радіоїодрезистентність метастазу, що свідчить про неефективність лікування радіоїодтерапією.

**UA 86375 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме ендокринології, онкології, радіології, та може застосовуватись для прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією метастазів папілярного раку щитоподібної залози (РЩЗ), які виявляють в післяопераційному періоді.

Незважаючи на переважно ефективне лікування папілярного РЩЗ за допомогою радіойоду, в ряді випадків виявляють його метастази навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радіойодтерапією. Найбільшою проблемою є радіойодрезистентні метастази, клітини яких втрачають здатність до накопичення радіойоду і радіойодтерапія для них стає неефективною. В післяопераційному періоді виявляються також метастази папілярного раку, клітини яких не втратили здатності до ефективного накопичення радіойоду. Можливість прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ ще до використання радіойоду дасть можливість клініцистам визначити оптимальну тактику лікування таких метастазів (радіойодтерапія чи хірургічне лікування).

Відомий спосіб прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією папілярного раку щитоподібної залози за допомогою імуноцитохімічного виявлення Na-I-симпортеру - протеїну плазматичної мембрани тироцитів, що відповідає за захоплення йоду. Цей протеїн виявляють на парафінових зрізах карцином. Наявність Na-I-симпортеру в клітинах папілярного раку дозволяє прогнозувати ефективне лікування радіойодтерапією. При відсутності протеїну, прогнозують неефективне лікування радіойодтерапією та появу радіойодрезистентних метастазів з вірогідністю 46 % [Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and <sup>131</sup>I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma / J.J. Min [et al.] // European journal of nuclear medicine. - 2001. - V.28, № 5. - P. 639-45].

Проте, цей спосіб є ефективним для прогнозування лікування радіойодтерапією післяопераційного папілярного РЩЗ і є не придатним для використання при доопераційному прогнозуванні ефективності радіойодтерапії метастазів.

Відомий спосіб прогнозування агресивної поведінки папілярної карциноми, появи його метастазів і прогнозування неефективного лікування радіойодтерапією шляхом виявлення мутації гену BRAF в пункційному матеріалі первинних папілярних карцином [BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer / M. Xing [et al.] // J Clin Oncol - 2009. - Jun 20; 27, № 18 - P. 2977-82].

Але і цей метод є не придатним для до операційного прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією метастазів папілярного РЩЗ, крім того він потребує дуже вартісного обладнання.

Джерел наукової медичної інформації і патентних документів, які стосуються безпосередньо прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ не виявлено. Наведені аналоги стосуються прогнозування лікування папілярного РЩЗ, а не його метастазів, які виникли в післяопераційний період.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити інформативний, простий у виконанні та точний спосіб прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ шляхом виявлення в пунктатах тиреоїдної пероксидази.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, який включає дослідження пункційного матеріалу, згідно з даною корисною моделлю, як пункційний матеріал використовують пунктат післяопераційного метастазу, визначають антиген - тиреоїдну пероксидазу і якщо вміст клітин з цим антигеном перевищує 75 %, прогнозують ефективне лікування радіойодтерапією, а при відсутності цього антигену - прогнозують радіойодрезистентність метастазу, що свідчить про неефективність лікування радіойодтерапією.

Основною відмінністю вказаного способу є те, що автори вперше пропонують з метою прогнозування ефективності радіойодтерапії післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ використовувати імуноцитохімічне виявлення в епітелії пунктату тиреоїдної пероксидази, відсутність якої, як доведено авторами, є прогностичним фактором.

До даного рішення автори прийшли на підставі дослідження пунктатів двох груп післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ, які були виявлені після проведення тотальної тиреоїдектомії та радіойодтерапії. 20 з них були резистентними до діагностичної дози радіоактивного йоду, а 15 накопичували радіойод.

Спосіб здійснюється таким чином.

Пунктат, отриманий з метастазу папілярного РЩЗ, виявленого в післяопераційному періоді за допомогою тонкогільчатої аспіраційної пункційної біопсії, фіксують метанолом та фарбують за Романовським-Гімзе. Препарати досліджують під мікроскопом та встановлюють цитологічний діагноз. На одному з пунктатів метастазу проводять реакцію обезбарвлення за методом, який описаний у патенті № 23098А UA, 1996 р. Після цього проводять імуноцитохімічну реакцію подвійним імунопероксидазним методом за допомогою моноклональних мишиних антитіл до

тиреоїдної пероксидази (МоАв47, DakoCytomation, Данія). Продукт реакції візуалізують за допомогою діамінбензидину. Після промивання буфером PBS, препарат висушують та досліджують під мікроскопом. Цитоплазма та мембрана клітин, що містить детермінанти тиреоїдної пероксидази, фарбується у коричневий колір. Ядра клітин фарбують за допомогою гематоксиліну. Визначають відсотковий вміст клітин, які містять тиреоїдну пероксидазу від загальної популяції епітеліальних клітин пунктату. Враховують не менше 1000 епітеліальних клітин. Якщо процент клітин, що містять тиреоїдну пероксидазу, перевищує 75 %, прогнозують ефективне лікування радіойодтерапією папілярного раку щитоподібної залози. При відсутності тиреоїдної пероксидази в пунктаті, прогнозують радіойодрезистентність метастазу і неефективність радіойодтерапії. Ця інформація доводиться до відома ендокринологів, хірургів та радіологів.

Приклад 1.

Пацієнтка К. 1975 року, народження була прооперована з приводу папілярного РЩЗ. При проведенні контрольного ультразвукографічного дослідження був виявлений та пропунктований претрахеальний лімфовузол діаметром 9 мм. Проведення імуноцитохімічного дослідження пунктату з антитілами до тиреоїдної пероксидази показало присутність антигену в 87 % епітеліальних клітин, тобто більше ніж 75 %, що дозволило передбачити здатність клітин метастазу до накопичення радіойоду та доцільність подальшої радіойодтерапії. Пацієнту призначено лікування радіойодом.

Приклад 2. Пацієнтка Г. 1994 року народження прооперована з приводу папілярного РЩЗ та вважаласьвилікуваною, оскільки не було виявлено накопичення діагностичної дози радіойоду та був нормальним рівень тиреоглобуліну в крові. Однак, при проведенні контрольного ультразвукографічного дослідження виявлений та пропунктований паратрахеальний лімфовузол зліва діаметром 6 мм. Цитологічний діагноз - метастаз папілярної карциноми щитоподібної залози. При проведенні імуноцитохімічного дослідження пунктату метастазу з антитілами до тиреоїдної пероксидази не було виявлено клітин, які б містили цей антиген. Передбачена радіойодрезистентність метастазу та показана необхідність його хірургічного видалення.

Таким чином, спосіб є інформативним, простим за виконанням та дозволяє до операційно прогнозувати ефективність лікування радіойодтерапією післяопераційних метастазів папілярного РЩЗ.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ефективності лікування радіойодтерапією післяопераційних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, який включає дослідження пункційного матеріалу, який **відрізняється** тим, що як пункційний матеріал використовують пунктат післяопераційного метастазу, визначають антиген-тиреоїдну пероксидазу і, якщо вміст клітин з цим антигеном перевищує 75 %, прогнозують ефективне лікування радіойодтерапією, а при відсутності цього антигену прогнозують радіойодрезистентність метастазу, що свідчить про неефективність лікування радіойодтерапією.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601