



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59590 (13) U
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ

1

(21) u201012432

(22) 21.10.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ЛАРІН ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ, ЧЕРЕНЬКО МАРІЯ СЕРГІЇВНА

(73) ЛАРІН ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ, ЧЕРЕНЬКО МАРІЯ СЕРГІЇВНА

2

(57) Спосіб діагностики медулярного раку щитоподібної залози, що включає стимуляцію рівня кальцитоніну, який **відрізняється** тим, що стимуляцію проводять розчином хлористого кальцію із розрахунку 0,1 мл на 1 кг ваги тіла і, за умови перевищення рівня кальцитоніну більше за 200 пг/мл, діагностують медулярний рак щитоподібної залози.

Корисна модель належить до медицини, а саме до ендокринології (в тому числі - ендокринної хірургії та ендокринної онкології) і може бути застосована для диференціювання випадків помірного збільшення рівня кальцитоніну в крові серед пацієнтів із вузловими утвореннями в щитоподібній залозі на ті, що потребують операції через високу імовірність медулярного раку щитоподібної залози та ті, що можуть знаходитись під спостереженням у зв'язку з низьким ризиком наявності медулярної карциноми.

На сьогодні дослідження питань діагностики і лікування хворих на рак щитоподібної залози є одним із пріоритетних завдань медицини через постійне зростання захворюваності на цю онкопатологію, темпи якого є найвищими серед усіх злоякісних захворювань людини (як у світі, так і в Україні) та сягають 5,6-6,5 % на рік серед чоловіків і жінок відповідно (див. Горбенко В. Н., Гулак Л. О., Федоренко З. П., Винник Ю. А. Рак щитовидної залози в Україні (1989-2004 гг.) // Международный эндокринологический журнал. - 2007. - № 2(8). - С. 34-38).

Медулярний рак щитоподібної залози охоплює близько 5-10 % усіх випадків тиреоїдних карцином та характеризується: вищою агресивністю у порівнянні з найбільш поширеним високкодиференційованим раком, відсутністю ефективних методів лікування крім хірургічної операції на початкових (до появи метастазів) стадіях розвитку хвороби, спе-

цифічним онкомаркером захворювання - кальцитоніном крові, який виробляється С-клітинами тиреоїдного епітелію, з яких і походить пухлина. Підвищення базального рівня кальцитоніну вище 100 пг/мл (норма - до 10 пг/мл у жінок та 15 пг/мл у чоловіків) вважається переконливим аргументом на користь медулярного раку та вимагає операції за думкою експертів, які розробили керівництво АТА (Американської тиреоїдної асоціації) з лікування медулярної тиреоїдної карциноми (Див. Kloos R. T. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // Thyroid. - 2009. - V. 19, № 6. - P. 565-612). Водночас Європейське керівництво з ведення хворих з тиреоїдним диференційованим раком висловлює настороженість відносно будь-якого підвищення рівня базального кальцитоніну та передбачає обов'язковий скринінг кальцитоніну крові у всіх пацієнтів із вузлами в щитоподібній залозі (Див. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium (Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce) // European J Endocrinology. - 2006. - V. 154, № 6. - P. 787-803). Виявлений таким чином контингент хворих на медулярний рак демонструє набагато кращі віддалені результати хірургічного лікування за рахунок встановлення діагнозу на більш ранньому етапі захворювання (Див. Elisei R. et al. Impact of routine

(13) U

(11) 59590

(19) UA

measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2004. - V. 89, № 1. - P. 163-168.; Iacobone M. et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels // *World J Surg.* - 2002. - V. 26, № 8. - P. 886-890). Нажаль, чутливість методу, за якого на операцію відбираються будь-які випадки підвищення кальцитоніну, є дуже низькою (10-60 %) і більшість хворих зазнають непотрібної хірургічної операції з видалення щитоподібної залози. Помірне (до 30-50 пг/мл) збільшення базального кальцитоніну може викликати С-клітинна гіперплазія, паління та деякі захворювання (гіперпаратиреоз, ниркова недостатність та інші). Збільшення порогового значення рівня базального кальцитоніну (від верхньої межі норми до 100 пг/мл) для підвищення чутливості цього лабораторного методу діагностики медулярного раку, супроводжуватиметься підвищенням імовірності виявлення медулярної карциноми (від 10 до 95 %), але водночас залишить певну кількість хворих на медулярний рак поза підозрою, тоді як пухлина вже розвинулась і зростає (тобто специфічність знижуватиметься зворотно пропорційно).

Тому питання вдосконалення лабораторних критеріїв для відокремлення випадків помірного підвищення рівня кальцитоніну, які пов'язані з медулярним раком, від тих, що викликані іншими причинами, залишається актуальним та відкритим.

Крім спроб варіації порогового значення рівня базального кальцитоніну для підвищення чутливості діагностики медулярної карциноми, пропонувалися методи визначення стимульованого рівня кальцитоніну.

Було визначено, що природний рівень секреції кальцитоніну стимулюється багатьма ендогенними та екзогенними чинниками, головними з яких є гастрин та пентагастрин, кальцій, тиреотропний гормон, алкоголь, омепразол (Milhaud G. et al. Tests of stimulation of calcitonin secretion. Value in medullary cancer of the thyroid // *Nouv Presse Med.* - 1975. - V. 4, № 24. - P. 1793-1795; Brandsborg M. et al. The role of serum gastrin in the secretion of calcitonin: studies in patients with pernicious anemia and in healthy subjects // *Scand J Gastroenterol.* - 1980. - V. 15, № 1. - P. 23-28; Emmertsen K.K. et al. Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid // *Acta Radiol Oncol.* - 1980. - V. 19, № 2. - P. 85-89; Vitale G. et al. Comparison of Two Provocative Tests for Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin // *Clinical chemistry.* - 2002. - V. 48, № 9. - P. 1505-1510). Найбільшу популярність в якості стимуляційного тесту набув пентагастрин, який в найвищій мірі збільшує викид кальцитоніну С-клітинами. Водночас, пентагастрин має низку небажаних бічних ефектів та не зареєстрований в багатьох країнах (в т.ч. Україні та США). В якості ефективного замітника пентагастрина як стимуляційного агента запропонований омепразол та кальцій (Rude R.K., Singer F.R. Comparison of serum calcitonin levels after a 1-

minute calcium injection and after pentagastrin injection in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1977. - V. 44, № 5. - P. 980; Verdy M. et al. Calcium infusion and pentagastrin injection in diagnosis of medullary thyroid carcinoma // *Can Med Assoc J.* - 1978. - V. 119, № 1. - P. 29-35; Erdogan M. F. et al. Omeprazole: Calcitonin Stimulation Test for the Diagnosis Follow-Up and Family Screening in Medullary Thyroid Carcinoma [Text] / Erdogan M. F. et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1997. - V. 82, № 3. - P. 897-899). Проте омепразол викликає незначне підвищення рівня кальцитоніну та потребує 4-7 добового вживання, а інфузія кальцію не відрегульована з точки зору швидкості (від 1 хвилини до 4 годин) та дози введення препаратів. Так само залишається невизначеним критичний рівень підвищення стимульованого кальцитоніну, який вказуватиме на наявність медулярної карциноми. Одні автори пропонують вважати доказовим (щодо наявності медулярної карциноми) підвищення в 3 та більше разів, інші - більше 100 пг/мл, інші - більше 200 пг/мл.

Таким чином, як аналог методики, що пропонується, використовують стимуляцію кальцитоніну крові в/в введенням 0,5 мкг/кг ваги пентагастрину впродовж 3 хвилин, та вимірювання рівня кальцитоніну крові перед введенням, через 3, 5, 10 та 30 хвилин. Для оцінювання результатів тесту порівнюють базальний рівень кальцитоніну та найвищий стимульований рівень. У випадках, коли базальний або стимульований кальцитонін перевищують 100 пг/мл, пацієнти отримують радикальне лікування як за наявності медулярного раку.

Враховуючи низку побічних реакцій (нудота, запаморочення, відчуття жару) за умови застосування пентагастрину, в якості найближчого прототипу до корисної моделі, що пропонується, була обрана методика, за якої протягом 1 хвилини вводять в/в розчин глюконата кальцію, який здатен підняти рівень кальцію крові на 2 мкг/дл, а через 1-2 хвилини визначають рівень кальцитоніну крові, який у порівнянні з пентагастрин-стимульованим рівнем виявлявся у 1,6-2,8 рази вищим (Rude R. K., Singer F. R. Comparison of serum calcitonin levels after a 1-minute calcium injection and after pentagastrin injection in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1977. - V. 44, № 5. - P. 980;). За позитивний критерій діагностики медулярного раку визначено підвищення рівня стимульованого кальцитоніну більш ніж у 3 рази або більше 100 пг/мл.

До недоліків цього способу слід віднести:

- обрання лише стимульованого кальцитоніну в якості маркера медулярної карциноми;
- низька чутливість методу: великий відсоток хибно-позитивних результатів (40 % операцій не виявило наявності медулярної карциноми у прооперованих пацієнтів)

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу удосконалити спосіб доопераційної діагностики медулярного раку щитоподібної залози серед пацієнтів із помірно підвищеним рівнем базального кальцитоніну (до 30-50 пг/мл) та

вузлами в щитоподібній залозі шляхом проведення додаткового тесту на рівень стимульованого кальцитоніну крові у відповідь на в/в введення розчину хлориду кальцію.

Поставлене завдання вирішується тим, що у запропонованому способі у пацієнтів із тиреоїдними вузлами та доброякісною цитологічною картиною за даними тонкогілкової пункційної біопсії (пункційна біопсія - стандартна процедура при діагностиці тиреоїдних вузлів) проводять вимірювання рівня базального кальцитоніну крові і, у разі його помірного збільшення, виконують тест стимуляції розчином хлориду кальцію; при підвищенні стимульованого кальцитоніну більш ніж 200 пг/мл у чоловіків, які мали базальний кальцитонін вище 30-50 пг/мл, та у жінок, які мали базальний кальцитонін вище 30 пг/мл, приймають рішення щодо необхідності хірургічного втручання за ознаками наявності медулярної карциноми щитоподібної залози, так само як і у випадках суттєвого підвищення базального кальцитоніну (вище 50 пг/мл незалежно від статі) або підозри на злоякісність за даними пункційної біопсії.

В літературних джерелах відсутні дані щодо застосування такого комбінованого підходу до диференційної діагностики помірної гіперкальціонемії та визначення показань до операції.

Спосіб здійснюють таким чином.

Пацієнтам з діагностованими вузловими утвореннями щитоподібної залози, які не мають хірургічних (компресія органів шиї, косметичні вади), ендокринологічних (тиреотоксикоз) та онкологічних (підозра на злоякісність за даними тонкогілкової пункційної біопсії) показів до операції, проводиться вимірювання рівня кальцитоніну крові (натще, зранку, після виключення можливих інтерферентних чинників - вживання блокаторів протонної помпи, препаратів кальцію, наявних захворювань нирок, прищитоподібних залоз) та у випадку помірного (до 30-50 пг/мл) підвищення рівня гормону виконується тест стимуляції кальцієм. Пацієнту протягом 10 хвилин в/в вводиться 10 % розчин хлориду кальцію в дозі 5-10 мл (0,1 мл на 1 кг ваги), а через 5, 10, 20 хвилин вимірюється рівень стимульованого кальцитоніну, і у випадку підвищення його більше 200 пг/мл робиться висновок про високу імовірність медулярного раку за базального кальцитоніну більше 30 пг/мл у жінок та 30-50 пг/мл у чоловіків, що вимагає наступного проведення хірургічної операції за онкологічними показаннями.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом). Хворий Г., 40 років, історія хвороби № 834, поступив на лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 14.10.2006 р. з діагнозом вузловий еутиреоїдний зоб 1 ст., підозра на папілярний рак за даними тонкогілкової пункційної біопсії. Базальний кальцитонін - 29 пг/мл, стимульований - 114 пг/мл. Операція 17.10.2006 р. - тотальна тиреоїдектомія. Патогістологічне заключення - багато вузловий зоб на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту, гіперплазія С-клітин.

Приклад 2 (за способом-прототипом). Хвора О., 64 рік, історія хвороби № 939, поступила на лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 2.11.2007 р. з діагнозом вузловий еутиреоїдний зоб II ст, підозра на медулярний рак за даними базального КТ-20 пг/мл, стимульованого - 102 пг/мл. Операція 6.11.2007 р. - тотальна тиреоїдектомія, центральна дисекція шиї. Патогістологічне заключення - багато вузловий зоб.

Приклад 3 (за способом, що заявляється). Хворий Д., 62 років, історія хвороби № 168, поступив на лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 18.02.2007 р. з діагнозом вузловий зоб 2 ст., компресійний синдром, гіпотиреоз, легка форма, ст. медикаментозної компенсації, хронічний аутоімунний тиреоїдит. Базальний кальцитонін - 19 пг/мл, стимульований - 81 пг/мл. Операція 19.02.2007 р. - тотальна тиреоїдектомія. Патогістологічне заключення - багато вузловий зоб на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту, гіперплазія С-клітин.

Приклад 4 (за способом, що заявляється). Хвора К., 72 роки, історія хвороби № 947, поступила на лікування у відділення ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 20.10.2008 р. з діагнозом вузловий еутиреоїдний зоб I ст, підозра на медулярний рак за даними базального КТ-24 пг/мл, стимульованого - 202 пг/мл. Операція 23.10.2008 р. - тотальна тиреоїдектомія, центральна дисекція шиї. Патогістологічне заключення - медулярний рак щитоподібної залози T1N0Mx (мікрокарцинома 6 мм, без ураження лімфатичних вузлів центрального лімфатичного колектору). Кальцитонін після операції - 1,5 пг/мл.

Запропонований спосіб діагностики був застосований у 18 пацієнтів із підозрою на медулярний рак щитоподібної залози. З них 14 осіб було прооперовано: 6-у зв'язку із підвищенням рівня кальцитоніну вище запропонованих критеріїв, 8 - із інших хірургічних показів. У 100 % пацієнтів із підвищенням рівня кальцитоніну вище гранично допустимих меж (30-50 пг/мл для базального та 200 пг/мл для стимульованого кальцитоніну) були виявлені медулярні мікрокарциноми. З 8 прооперованих пацієнтів із рівнями кальцитоніну нижче запропонованих критеріїв, лише в однієї пацієнтки була виявлена медулярна мікрокарцинома 1,5 мм, в інших - лише гіперплазія С-клітин. 4 пацієнти, що не були прооперовані, продовжують динамічне спостереження впродовж 3 років без ознак збільшення рівнів кальцитоніну.

Таким чином, на відміну від способу-прототипу, запропонований спосіб дозволяє шляхом безпечної, доступної та простої за методикою процедури надійно відокремити випадки медулярної карциноми та помірної гіперкальціонемії, що викликана іншими непухлинними станами, а таким чином підвищити чутливість на 30-50 %,

тобто уникнути зайвих операцій не менш ніж у 30-50 % пацієнтів.

Корисна модель, що заявляється, може знайти широке застосування у закладах практичної охо-

рони здоров'я ендокринологічного, хірургічного та онкологічного профілю.