

возраст — 59 лет) с клиническим диагнозом РЛ или подозрением на рак легкого. Проведен анализ клинических, гистологических данных, результатов проведенных оперативных вмешательств. Данной группе пациентов было проведено 41 исследование.

Пациентам первой группы (19 человек) с первично выявленным РЛ или подозрением на злокачественное образование легкого исследование проводилось с целью диагностики и стадирования опухолевого процесса (все случаи верифицированы гистологически), пациентам второй группы (18 человек) исследования выполнялись с целью контроля эффективности ранее проведенного лечения, выявления рецидивов или прогрессии заболевания.

В первой группе ПЭТ-КТ-исследование позволило определить Т-критерий, благодаря возможности дифференциации собственно опухолевого образования и постобструкционной пневмонии или ателектатических изменений, выявить вторичное поражение лимфатических узлов (N-критерий), которое имело место у 13 из 19 пациентов данной группы, и отдаленное вторичное поражение (M-критерий) у 8 из 19 пациентов данной группы.

В группе больных, исследуемых после завершения специального лечения или одного из его этапов, рецидив опухолевого процесса был диагностирован у 8 из 18 пациентов.

Проведенные ПЭТ-КТ-исследования позволили корректировать дальнейший диагностический алгоритм, в частности выбрать наиболее оптимальную зону биопсии, определить лечебную тактику ведения пациентов, в том числе корректно спланировать лучевую терапию, определить показания и противопоказания к оперативному вмешательству.

При ретроспективном анализе полученных данных были установлены следующие показатели диагностической информативности метода — чувствительность 96,5 %, специфичность 77,7 %, положительную предиктивную ценность 93,3 %, отрицательную предиктивную ценность 87,5 %.

Таким образом, можно утверждать, что метод позитронно-эмиссионной томографии в комплексном диагностическом процессе опухолевого поражения легких занимает важное место и оказывает существенную помощь в планировании адекватного лечения данного контингента пациентов.

Резюме. У представлених тезах наведені клінічне та діагностичне значення ПЕТ-КТ-дослідження у пацієнтів з раком легень. Метод дозволяє проводити стадіювання пухлинного процесу та діагностувати наявність рецидиву або пролонгацію процесу хворим після завершення спеціального лікування або одного з його етапів. При ретроспективному аналізі отриманих даних встановлено такі показники діагностичної інформативності методу: чутливість 96,5 %, специфічність 77,7 %, позитивна предиктивна значимість 93,3 %, негативна предиктивна значимість 87,5 %.

Ключові слова: рак легень, діагностика, стадіювання, позитронно-емісійна томографія, ПЕТ-КТ.

Summary. Current abstract describes clinical and diagnostic value of PET-CT in lung cancer patients management. This method allows lung cancer staging and recurrence or prolongation detection in patients who already finished or underwent part of prescribed treatment.

Retrospective analysis of collected data showed following diagnostic value parameters: sensitivity 96.3 %, specificity 77.7 %, positive predictive value 93.3 %, negative predictive value 87.5 %.

Keywords: lung cancer, diagnostics, staging, positron-emission tomography, PET-CT.

Т. Ф. ЗАХАРЧЕНКО, Г. А. ЗАМОТАЄВА, С. В. ГУЛЕВАТИЙ

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

ФУНКЦІЯ НК-КЛІТИН ТА НЕЙТРОФІЛІВ ПІСЛЯ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ЛЕГЕНЕВИХ МЕТАСТАЗІВ

FUNCTION OF NK-CELLS AND NEUTROPHILS AFTER RADIOIODINE THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER DEPENDING ON THE PRESENCE OF METASTASES TO LUNGS

Дитячий вік та наявність віддалених метастазів є вагомими чинниками, що впливають на перебіг

© Т. Ф. Захарченко, Г. А. Замотаєва, С. В. Гулеватий, 2015

та прогноз диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЦЗ). У дитячому та підлітковому віці перебіг ДРЦЗ має агресивний характер, про що свідчить

значний розмір та мультифокальний ріст первинної пухлини, висока частота поширення її за межі капсули, більш раннє метастазування в лімфовузлі та легені, більша частота рецидивів. Разом з тим у таких пацієнтів ефективність лікування та виживаність є високими [1].

Для лікування віддалених метастазів ДРЩЗ використовуються значні активності ^{131}I . Після радіоїодотерапії (РІТ) у хворих на ДРЩЗ зафіксовані зміни в геномі лімфоцитів, які можуть порушити їхню функцію [2]. До речовин, що беруть участь у радіоіндукованих ефектах та посиленні мутагенного процесу в клітині, належать вільні радикали та активні форми кисню (АФО). Додатковим джерелом утворення АФО може бути метаболічна гіперактивація лейкоцитів, зокрема нейтрофілів (НФ).

Компоненти уродженого протипухлинного імунітету — натуральні кілерні клітини (natural killer cells, НК-клітини) та нейтрофіли — контролюють ранні етапи пухлинного процесу, а також поширення пухлини та її метастазування. Лімфоцити є високочутливими до опромінення, що проявляється інтерфазною та репродуктивною загибеллю. Лімфоцити, які вижили, можуть бути функціонально «неповноцінними». Радіочутливість НК-клітин, що належать до великих гранулярних лімфоцитів, остаточно не визначена. Нейтрофільні гранулоцити є менш чутливими до радіації, ніж лімфоцити [3, 4]. В науковій літературі опубліковані лише поодинокі дослідження НК-клітин та НФ у онкохворих після опромінення, в тому числі після РІТ [5–7].

Метою роботи було дослідити вплив РІТ на цитотоксичну активність НК-клітин та метаболічну активність НФ у групі хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків залежно від наявності легеневи метастазів.

Досліджували імунологічні показники у 2 групах прооперованих дітей та підлітків віком від 10 до 18 років, хворих на ДРЩЗ. Група 1 складалась з 28 осіб без віддалених метастазів, які отримали від 1-го до 4-х курсів РІТ (в середньому — $1,2 \pm 0,1$). До групи 2 увійшли 15 пацієнтів з легеневи метастазами, які отримали від 1 до 7 курсів РІТ (в середньому — $3,5 \pm 0,5$). Дослідження проводили напередодні та через 6 днів після прийому ^{131}I (від 2180 до 4170 МБк). Контролем було вихідне значення показників (напередодні РІТ). Цитотоксичну активність НК-клітин проти індикаторних клітин-мішеней визначали з використанням спектрофотометрії [8]. Метаболічну активність НФ визначали у стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій) [9]. Статистичне опрацювання одержаних даних проводили параметричним методом з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat. Результати оцінювали за критерієм (t) Стьюдента та рівнем значущості ($p < 0,05$).

Результати дослідження впливу РІТ на активність НК-клітин периферичної крові у дітей і підлітків, хворих на ДРЩЗ, без віддалених метастазів та з наявністю легеневи метастазів подано у табл. 1. Виявлено, що напередодні курсу РІТ у групі дітей та підлітків з наявністю легеневи метастазів (група 2) активність НК-клітин є значно нижчою (в 1,7 разу), ніж

у групі без метастазів у легені (група 1). Цю різницю показника НК-клітин у групах можна пояснити різним вихідним станом хворих. До того ж, накопичена доза опромінення у групі 2 більша, ніж у групі 1.

Таблиця 1

Цитотоксична активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків після радіоїодотерапії залежно від наявності легеневи метастазів (M ± m)

Індекс цитотоксичності, %			
хворі без віддалених метастазів (1)		хворі з легеневи метастазами (2)	
Напередодні РІТ	6 днів після РІТ	Напередодні РІТ	6 днів після РІТ
47,7 ± 2,0 n = 28	34,0 ± 2,0 n = 28 $p_1 < 0,001$	28,1 ± 2,3 n = 15 $p_2 < 0,001$	21,2 ± 1,5 n = 13 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітка. Різниця вірогідна порівняно: p_1 — з вихідним значенням (напередодні РІТ); p_2 — з групою 1.

Після проведення РІТ активність НК-клітин у хворих як без віддалених метастазів, так і з наявністю легеневи метастазів знижується відносно вихідних значень, що свідчить про радіочутливість цих лімфоцитів. Ступінь зниження показника порівняно з вихідним значенням у 1-й групі дещо більший (на 29 %), ніж у 2-й групі (на 23 %), але після дії радіоїоду значення активності НК-клітин у групі 2 залишається нижчим, ніж у групі 1.

Результати дослідження впливу РІТ на метаболічну активність НФ периферичної крові в НСТ-тесті у хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків відображені в табл. 2. У групі 1 вихідне значення показника істотно (на 37 %) більше, ніж у групі 2. Нижче значення метаболічної активності НФ, виявлене напередодні курсу РІТ у групі 2, у складі якої переважали пацієнти, що отримали більшу кількість курсів РІТ порівняно з групою 1, свідчить про ушкодження функції НФ. Пригнічення НФ, очевидно, зумовлене впливом накопиченої дози, станом хворих.

Таблиця 2

Метаболічна активність нейтрофілів у хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків після радіоїодотерапії залежно від наявності легеневи метастазів (M ± m)

НСТ-тест, %			
хворі без віддалених метастазів (1)		хворі з легеневи метастазами (2)	
Напередодні РІТ	6 днів після РІТ	Напередодні РІТ	6 днів після РІТ
24,5 ± 1,2 n = 28	40,2 ± 2,1 n = 27 $p_1 < 0,001$	15,5 ± 1,1 n = 14 $p_2 < 0,05$	14,2 ± 1,1 n = 14 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітка. Різниця вірогідна порівняно: p_1 — з вихідним значенням (напередодні РІТ); p_2 — з групою 1.

Після курсу РІТ у хворих групи 1 активність НФ значно підвищується (на 39 %) у порівнянні

з вихідним значенням. Показане нами підвищення метаболічної активності НФ після РЙТ у хворих на ДРЩЗ групи 1, очевидно, є реакцією на запальний процес, спричинений опроміненням. На відміну від цього, у хворих з легеневиими метастазами показник НФ після РЙТ практично не змінюється. Відсутність реакції на опромінення може бути наслідком виснаження функції НФ.

Отримані дані підтверджують результати раніше проведеного дослідження впливу РЙТ на стан імунологічних показників у хворих на ДРЩЗ різного віку, в якому виявлено зміни в системі уродженого імунітету, зокрема збільшення кількості та зниження активності НК-клітин [8, 10, 11]. Крім того, результати нашого дослідження узгоджуються з даними інших авторів, які встановили ряд відхилень імунологічних показників, в тому числі збільшення CD16+CD56+-лімфоцитів (НК-клітин), НСТ-позитивних НФ у периферичній крові осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в результаті аварії на ЧАЕС [5].

Треба зазначити, що вміст і активність НК-клітин у периферичній крові онкохворих не завжди узгоджені, що може пояснюватись перерозподілом клітин (міграція в тканини з осередками запалення), а також адаптаційними процесами в організмі, коли функціональна недостатність клітин компенсується збільшенням їхньої кількості. До того ж, існує взаєморегуляторний вплив НК-клітин та НФ, який опосередковується цитокинами, що є продуктами цих клітин.

Щодо впливу РЙТ на функцію НФ, показано, що у дітей, хворих на РЩЗ I чи II стадії, однократний прийом радіоїоду не призводив до істотних змін бактерицидної активності НФ, тоді як інший функціональний показник НФ — індекс завершеності

фагоцитозу, був пригнічений [9]. У даному випадку опромінення, можливо, ушкоджує синтез протеолітичних ферментів НФ, про що свідчать експериментальні дослідження інших авторів [13]. У свою чергу недостатність ферментної системи НФ може компенсуватися збільшенням продукції АФО, як у хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків після РЙТ, що було показано в нашому дослідженні.

Отже, дослідження впливу РЙТ на цитотоксичну активність НК-клітин та метаболічну активність НФ у групі хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків виявило, що ці показники залежать від наявності легеневиих метастазів. Після РЙТ активність НК-клітин та НФ у хворих з легеневиими метастазами значно нижча, ніж у хворих без легеневиих метастазів. Зниження активності НК-клітин відносно вихідного значення виявлено в обох групах, що вказує на порушення функції цих клітин під дією радіоїоду. Метаболічна активність НФ після РЙТ у хворих без легеневиих метастазів підвищується. У групі з легеневиими метастазами після РЙТ цей показник залишається без змін, що свідчить про виснаження оксигензалежної функції НФ.

Таким чином, у групі хворих дітей та підлітків з легеневиими метастазами ДРЩЗ показник цитотоксичної активності НК-клітин і метаболічної активності НФ напередодні і після РЙТ є достовірно нижчим, ніж у групах без легеневого метастатичного ураження.

Після курсу РЙТ активність НК-клітин у хворих на ДРЩЗ дитячого та підліткового віку знижується відносно вихідного значення в обох групах, але вона істотніша у групі без легеневиих метастазів.

Після курсу РЙТ метаболічна активність НФ значно підвищується у хворих на ДРЩЗ дітей та підлітків без легеневиих метастазів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jarzab B., Handkiewicz-Junak D., Wloch J. // *Endocr Relat Cancer*. — 2005. — Vol. 12, N 4. — P. 773–803.
2. Hernandez-Jardines A., Molina B., del Castillo V. et al. // *Rev Invest Clin*. — 2010. — Vol. 62, N 1. — P. 31–38.
3. Wilkins R. C., Wilkinson D., Maharay H. P. et al. // *Mutat Res* 2002. — Vol. 513, N 1–2. — P. 27–36.
4. Vokurkova D., Sinkora J., Rezacova M. et al. // *Physiol Res*. — 2006. — Vol. 55, N 6. — P. 689–698.
5. Коляда Т. И., Брусник С. В., Андреева И. Д. и др. // *Annals of Mechnicov Institute* 2007. — Vol. 3. — P.17–22.
6. Tofani A., Sciuto R., Cioffi R. P. et al. // *Eur. J. Nucl. Med*. — 1999. — Vol. 26, N 8. — P. 824–829.
7. Каченко Г. І. // *Укр. радіол. журн.* — 1996. — Т. IV, вип. 4. — С. 346–348.
8. Захарченко Т. Ф., Замотаєва Г. А., Тронько М. Д. // *Журн. АМН України* 2007. — Т. 13, №1. — С. 153–158.
9. Татарченко В. В., Игнатов Д. Ю., Воробьева О. В. и др. // *Лабораторная диагностика*. — 2007. — Т. 40, №2. — С. 57–59.
10. Замотаєва Г. А., Степура Н. М. // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2012. — Т. 41, №4. — С. 28–32.
11. Захарченко Т. Ф., Замотаєва Г. А., Гулеватий С. В. // *Укр. радіол. журн.* — 2013. — Т. XXI, вип. 4. — С. 414–419.
12. Тимошевский А. А., Гребенюк А. Н., Калинина Н. М. // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. — 2001. — Т. 46, №4. — С. 28–32.

Резюме. Обнаружены особенности изменения цитотоксической активности НК-клеток и метаболической активности нейтрофилов (НФ) под влиянием радиоiodтерапии (РЙТ) у детей и подростков, больных дифференцированным раком щитовидной железы, которые зависят от наличия легочных метастазов (ЛМ). Значительное нарушение функции НК-клеток после РЙТ установлено в обеих группах, но более существенное снижение этого показателя относительно исходного значения обнаружено в группе без ЛМ. Активность НФ после РЙТ у больных без ЛМ повышается, что является реакцией на облучение. В группе с ЛМ после РЙТ показатель НФ не меняется, что может быть следствием истощения функции.

Ключевые слова: метастазы рака щитовидной железы, радиоiodтерапия, активность НК-клеток, метаболическая активность нейтрофилов, дети и подростки.

Summary. The authors have revealed some peculiarities of cytotoxic activity of NK cells and metabolic activity of neutrophils under the effect of radioiodine therapy (RIT) in children and adolescents with differentiated thyroid cancer, which depended on the presence of metastases to lungs. A significant impairment of NK-cell function after RIT was established for both groups, but a more pronounced decrease in this index compared with the index before RIT was found for the group without metastases to lungs. The activity of neutrophils after RIT in patients without metastases to lungs was increasing, which is a response to irradiation. In the group with metastases to lungs after RIT index of neutrophils is not changed, what may be due to the depletion of the function.

Keywords: thyroid cancer metastases, radioiodine therapy, NK-cell activity, metabolic activity of neutrophils, children and adolescents.

О. І. СОЛОДЯННИКОВА, Г. Г. СУКАЧ, С. І. КОРОВІН, М. М. КУКУШКІНА

ДУ «Національний інститут раку МОЗ України», Київ

РАДИОНУКЛІДНИЙ СПОСІБ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ СТОРОЖОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА МЕЛАНОМІ

RADIONUCLIDE METHOD OF RESEARCH OF A CONDITION OF SENTINEL LYMPH NODES AT MALIGNANT TUMORS OF A MAMMARY GLAND AND MELANOMA

Поширеність злоякісних пухлин на лімфатичні вузли відіграє важливу роль у виборі тактики лікування, а також впливає на виживаність пацієнтів. Точність різноманітних методів візуалізації у діагностиці метастатичних уражень лімфатичних вузлів обмежена і найчастіше при певних локалізаціях пухлин для стадіювання процесу рутинно використовується комп'ютерна томографія або магнітнорезонансна томографія. З прийняттям концепції сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) в онкології значно зросла роль лімфосцинтиграфії [1, 2, 14].

Анатомо-фізіологічні особливості лімфатичної системи і механізми лімфогенного метастазування зумовили основні принципи концепції СЛВ [3, 4]:

- лімфовідтік здійснюється від пухлини до регіонарного лімфатичного басейну;
- дисемінація злоякісних клітин проходить руслом лімфатичної судини до першого лімфатичного вузла;
- перший лімфатичний вузол, який фільтрує аферентну лімфу, стає «капканом» для злоякісних клітин;
- селективна біопсія цього лімфатичного вузла — об'єктивний діагностичний критерій поширеності злоякісного процесу.

Відповідно до сучасної концепції СЛВ, лімфосцинтиграфія спрямована на ідентифікацію перших лімфатичних вузлів, які є дренажними по відношенню до первинної пухлини. Наявність першого збільшеного лімфатичного вузла і візуалізація аферентної лімфатичної судини від пухлини до нього — специфічні ознаки СЛВ. Загальновизнано, що лімфосцинтиграфію

залежно від необхідності візуалізувати ту чи іншу структуру мають проводити в різні часові інтервали після введення радіофармпрепарату (РФП). При меланомі, раці статевого члена і вульви необхідне динамічне дослідження, яке доцільно починати якомога скоріше після введення мітки навколо пухлини з одержанням ранніх і пізніх зображень [5–7, 15].

Іншим важливим методичним аспектом візуалізації СЛВ є розмір частинок РФП. За даними різних авторів, швидкість транспорту мітки лімфатичними шляхами чітко відповідає розміру частинок колоїду. Дрібні частинки (< 5 нм) можуть проникати крізь капілярні мембрани з інкорпорацією в крові, великі частинки (500 нм) характеризуються більш повільною міграцією з місця ін'єкції. Різні РФП, від ^{99m}Tc-сульфіду сурми з розміром частинок 3–30 нм до нефільтрованого ^{99m}Tc-сірчаного колоїду з розміром частинок 100–4000 нм можуть використовуватись для лімфосцинтиграфії СЛВ, однак для якісної відстроченої візуалізації з наступною інтраопераційною детекцією найоптимальнішим визнано використання ^{99m}Tc-наноколоїду. Майже 80 % частинок цього РФП менші за 30 нм, що гарантує чітку візуалізацію лімфатичних судин. Понад 20 % частинок розміром 30–80 нм забезпечують тривалу фіксацію в лімфатичних вузлах. Саме тому ця мітка найбільше підходить для діагностичного дослідження [4, 8].

Використання лімфосцинтиграфії не тільки для візуалізації СЛВ, але й їх ідентифікації викликало дискусію серед ядерних медиків, зумовлену також проблемою об'єму речовини, яку вводять, і місця введення. Так, при множинному перитуморальному введенні, за даними літератури, ідентифікація СЛВ досягала у 73–98 % хворих [9, 10]. При підшкірному