

**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. Загальноновизнано, 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 <sup>99m</sup>Tc-сульфіду сурми з розміром частинок 3–30 нм до нефільтрованого <sup>99m</sup>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 <sup>99m</sup>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

введенні мітки безпосередньо над пухлиною ідентифікація СЛВ спостерігалась у 98 % пацієнтів [10].

З метою визначення найбільш ефективного способу введення  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду (інтрадермальний чи перитуморальний) для ідентифікації СЛВ, ін'єкцію препарату в перший день проводили перитуморально, а на другий — інтрадермально [6]. Аксилярні СЛВ ідентифікувались у 71 % обстежених після перитуморального введення мітки і в 96 % — після інтрадермального. У 62 % хворих кількість і локалізація СЛВ були ідентичними.

Для ідентифікації СЛВ рекомендується комбінувати лімфосцинтиграфію з гамма-детекцією [11, 12]. При цьому 150–250 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду вводять підшкірно безпосередньо над пухлиною з наступним проведенням лімфосцинтиграфії в передній і боковій проєкціях. Аксилярні СЛВ, за даними літератури, ідентифікувались в 94 % хворих, з них у 31% візуалізовані вузли містили метастази. Чутливість даної методики з урахуванням гістологічного статусу складала 92,3 % [2].

Задовільні результати візуалізації СЛВ, одержані в ранніх дослідженнях, а також роботи з вивчення використання барвників для ідентифікації СЛВ привели до створення в Нідерландському раковому інституті методу мамарної лімфосцинтиграфії з одноразовою внутрішньопухлинною ін'єкцією мітки в малому об'ємі (до 0,2 мл) для детекції СЛВ [13]. І хоча роль лімфосцинтиграфії у виявленні СЛВ до кінця не визначена, нині існують чіткі підтвердження, що лімфатичне картування не тільки підвищує точність диференціювання лімфатичних вузлів першого і другого порядку, але й дає можливість виявити лімфатичний дренаж за межами аксилярної зони. Подібне спостерігалось в 16–35 % хворих на РГЗ, у яких використовували перитуморальне введення мітки і 23 % — інтратуморальне. Тільки підшкірне введення, схоже, пов'язане з нижчою частотою візуалізації лімфатичних вузлів [9].

Лімфатичне картування може бути корисним і при інших видах пухлин, коли виникають суперечності з приводу необхідності видалення лімфатичних вузлів при вже наявних метастазах і потребі в системному лікуванні.

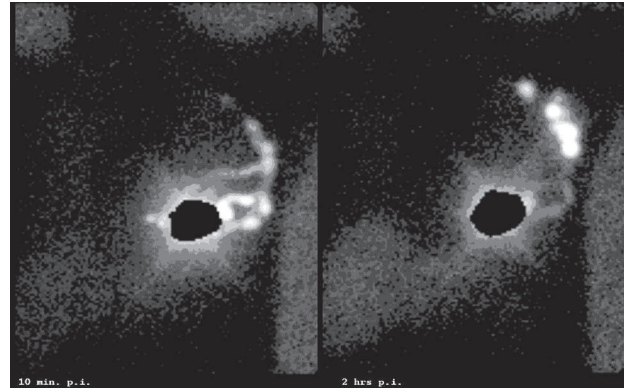
У відділенні ядерної медицини Інституту онкології НАМН України проведено дослідження сторожових лімфатичних вузлів у 43 хворих на РГЗ та 196 — на меланому шкіри. Лімфосцинтиграфію в поєднанні з інтраопераційною детекцією СЛВ здійснювали з використанням  $^{99m}\text{Tc}$ -наноколоїду, який у дозі з розрахунку 10 МБк на 1 кг маси пацієнтки та об'ємі 0,2–0,3 мл вводили перитуморально та інтрадермально. Наступний етап дослідження проводили за допомогою ОФЕКТ Е. САМ (Siemens) для одержання ранніх (20 хв) і пізніх (2 год. з моменту введення РФП) зображень. Через добу ручним гамма-датчиком Europrobe (Canberra Packard) проводили інтраопераційну детекцію СЛВ.

Згідно з одержаними даними, встановлено, що у 36 із 43 пацієнток із РГЗ візуалізовані лімфатичні вузли аксилярного басейну на боці ураження. У 32 з них

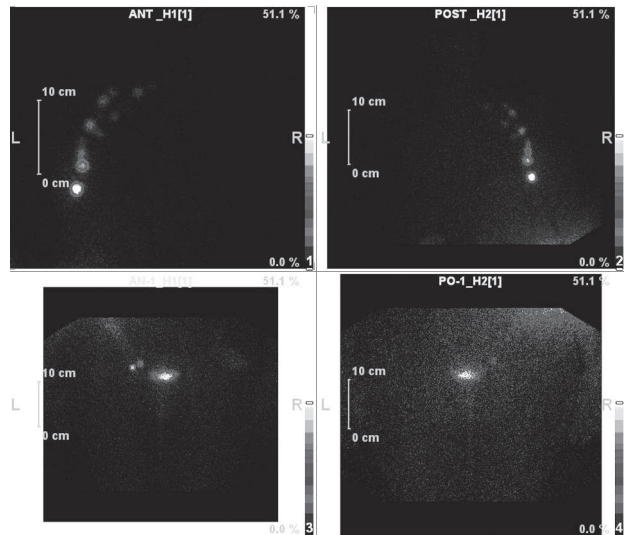
ідентифіковані СЛВ. За результатами гістологічного дослідження у 27 хворих вони виявилися метастатично ураженими, у 5 — не містили злоякісних клітин.

Пацієнти з меланомою шкіри залежно від стадії захворювання розподілились таким чином: ІА — 10,7 %, ІВ — 28,6 %, ІІА — 23,2 %, ІІВ — 17,8 %, ІІС — 3,6 %, ІІІА — 12,5 %, ІІІВ — 3,6 %. Успішна ідентифікація СЛВ досягнута у 97,6 % обстежених. З них: 1 вузол виявлено у 62,5 % випадків, 2 — у 32,1 % і 3 — у 5,4 %. Метастатичне ураження встановлено у 32,8 % з усіх ідентифікованих СЛВ.

На рис. 1, 2 проілюстровано клінічні випадки успішної ідентифікації СЛВ.



**Рис. 1.** Хвора А., рак лівої грудної залози, скintiграфічне картування лівої аксилярної ділянки (інтраопераційно ідентифіковані 2 СЛВ)



**Рис. 2.** Хворий Б., меланома шкіри правої гомілки, скintiграфічне картування правої пахової ділянки (інтраопераційно ідентифікований 1 СЛВ)

Таким чином, на основі даних літератури та власних даних, можна зробити такі висновки:

— лімфосцинтиграфія є важливим діагностичним засобом лімфатичного картування для виявлення груп лімфатичних вузлів з ризиком ракової дисемінації при раку грудної залози та меланомі;

— використання лімфосцинтиграфії в комбінатії з гамма-детекцією і подальшою біопсією СЛВ — важливий спільний напрямок ядерної медицини та хірургічної онкології.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Albertini J. J., Lyman G. H., Cox C. et al. // J. Am. Med. Assoc. — 1996. — Vol. 276. — P. 1818–1822.
2. Turner R. R., Ollila D. W., Krasne D. L. et al. // Ann. Surg. — 1997. — Vol. 226. — P. 271–278.
3. Hayes D. F. Atlas of breast cancer / D. F. Hayes. — Mosby, 1993.
4. Paganelli G., Chicco C., Cremonesi M. et al. // Q. J. Nucl. Med. — 1998. — Vol. 42. — P. 49–53.
5. Delia Rovere G., Bird P.A. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 421–422.
6. Cox C. E., Pendas S., Cox J. M. et al. // Ann. Surg. — 1998. — Vol. 227. — P. 643–653.
7. Dtxon M. // Br. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 295–259.
8. Garzom O. L., Palcos M. C., Radicella R. // Int. J. Appl. Radiat. Isotopes. — 1965. — Vol. 16. — P. 613.
9. Keshigar M. R. S., Ell P. J. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26. — № 1. — P. 57–67.
10. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 1864–1867.
11. Borgstein P. J. // J. Am. Coll. Surg. — 1998. — Vol. 186. — P. 275–283
12. Tiourina T., Arends B., Huysmans D. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1998. — Vol. 25. — P. 1224–1231.
13. Uren R. F., Howman-Gilles R. B., Thompson J. F. et al. // J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 36. — P. 1775–1780.
14. Manca G. Identification of sentinel lymphnode in patients with medullary thyroid cancer: preliminary results / G. Manca, G. Boni, M. Puccini // Eur. J. Nucl. Med. — Vol. 41, suppl 2. — S. 354.
15. Rousseau C. Comparison of different tools to predict the risk of lymph node invasion (LNI) in prostate cancer patients undergoing sentinel lymph node (SLN) detection and extended pelvic lymph node dissection (ePLND) / C. Rousseau, L. Campion, T. Rousseau // Eur. J. Nucl. Med. — Vol. 41, suppl. 2. — S. 355.

**Резюме.** Приведены основные теоретические положения о значимости исследований сторожевых лимфатических узлов с использованием интраоперационной гамма-детекции. Описаны методики лимфосцинтиграфии и радионуклидной детекции при помощи радиоколлоида. Проанализированы результаты собственных исследований, а именно — проведения лимфосцинтиграфии и радионуклидной детекции у 196 больных меланомой кожи и у 43 — раком грудной железы.

**Ключевые слова:** сторожевые лимфатические узлы, меланома кожи, рак грудной железы.

**Summary.** Radionuclide method of research of a condition of sentinel lymph nodes at malignant tumors of a mammary gland and melanoma.

The basic theoretical theses about the importance of researches of sentinel lymph nodes with use of intraoperative gamma detection are given in article. Techniques of a lymphoscintigraphy and radionuclide detection by means of a radiocolloid are described. Results of own researches, namely — carrying out lymphoscintigraphy and radionuclide detection at 196 patients with a melanoma and at 43 — with a cancer of a mammary gland are analyzed.

**Keywords:** of sentinel lymph nodes, melanoma, tumor of a mammary gland.

Н. І. ЛУХОВИЦЬКА<sup>1,2</sup>, Г. І. ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>, Ю. Г. ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>

Г. В. ГРУШКА<sup>1,2</sup>, О. М. АСТАП'ЄВА<sup>1,3</sup>, А. С. САВЧЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ І АНАЛІЗ СЕРІЇ ВИПАДКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕКОМБІНАНТНОГО ЛЮДСЬКОГО ТИРОТРОПІНУ АЛЬФА У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ТИРОЇДНИЙ РАК

### LITERATURE REVIEW AND ANALYSIS OF CASE SERIES USING RECOMBINANT HUMAN THYROTROPIN ALFA IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЦЗ) є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи [1]. В Україні і в інших

країнах світу відмічено зростання частоти виникнення цієї патології. Доступність та розповсюдженість ультразвукового дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) і профілактичні огляди пацієнтів здебільшого дозволяють виявити ДРЦЗ на ранніх стадіях

© Н. І. Луховицька, Г. І. Ткаченко, Ю. Г. Ткаченко,  
Г. В. Грушка, О. М. Астап'єва, А. С. Савченко, 2015