

2. Coons S.W., Johnson P.C., Scheithauer B.W. et al. // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1381 – 1391.
3. *Primary Central Nervous System Tumors; Pathogenesis and Therapy*/ Eds. A.D. Norden, D.A. Reardon, P.Y.C. Wen. Springer Science+Business Media, – 2011. – P. 195 – 248.

П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, І.А. Громакова,
І.М. Кругова, В.С. Сухін

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Роль цитокінів у розвитку гематологічних та імунних порушень при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки

The role of cytokines in development of hematological and immune disorders at radiation therapy for uterine body cancer

Summary. The changes in hematological and immune parameters in patients with uterine body cancer were analyzed by the stages of the combined treatment. The role of cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TNF-6) in the development of hematologic and immune disorders was assessed.

Key words: cytokines, radiation therapy, cancer of the uterine body.

Резюме. Проаналізовані змінення гематологічних і імунних показателів у больних раком тіла матки на етапах комбінованого лікування. Оцінена роль цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО- α) в розвитку гематологічних і імунних порушень.

Ключевые слова: цитокины, лучевая терапия, рак тела матки.

Ключові слова: цитокіни, променева терапія, рак тіла матки.

Встановлено, що цитокіни можуть опосередковувати розвиток онкологічних хворих як орган-обмежених, так і системних токсичних симптомів, пов'язаних із проведенням радіо-, хемо- або гормональної терапії. Існують дані щодо залучення цитокінів до розвитку таких соматичних ускладнень лікування, як лімфопенія, анемія, тромбоцитоз або тромбопенія, кахексія [1–4]. Численні дослідження свідчать про причетність цитокінів до індукції симптомів, які погіршують якість життя онкологічних пацієнтів [5, 6]. Повідомляють також про зв'язок цитокінів з виживаністю [5].

Метою нашого дослідження було вивчення внеску цитокінів у розвиток індукованих променевим лікуванням гематологічних та імунних порушень у хворих на рак тіла матки (РТМ).

Клініко-лабораторне обстеження проведено 26 хворим на РТМ I–III стадії. Гістологічно у всіх діагностовано аденокарциному. Хворим виконували пангістеректомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» методом дрібного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Хворих обстежували до початку лікування, після хірургічного втручання та після закінчення променевої терапії (ПТ). У пацієнок визначали вміст основних популяцій лімфоцитів – CD3⁺ (Т-загальних), CD8⁺ (Т-супресорів/цитотоксичних), CD20⁺ (В-лімфоцитів) з використанням панелі моноклональних антитіл (ООО «Сорбент», Москва), циркулюючих імунних комплексів

(ЦІК) у сироватці крові спектрофотометричним методом [7], імуноглобулінів класів G, A, M-імуноферментним [8]. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували метод завершеного фагоцитозу [9]. Оцінювали такі показники фагоцитарної активності: кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактерицидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Рівні інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) в сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Росія, «Вектор-Бест»). Гематологічні показники визначали за допомогою гематологічного аналізатора М 2000 SYSMEX.

Для перевірки вірогідності відмінностей використовували критерій Манна-Уїтні для непов'язаних та критерій Вількосона для пов'язаних вибірок.

Визначення рівнів цитокінів у хворих на РТМ виявило значну варіабельність як рівнів, так і профілів цитокінів на всіх етапах комбінованого лікування. У зв'язку з цим для визначення внеску цитокінів у розвиток гематологічних та імунних порушень при проведенні ПТ хворі були розподілені на групи з відносно низькими (1-ша група) та відносно високими рівнями цитокінів (2-га група). До 1-ї групи ввійшли хворі, у яких до проведення лікування визначався рівень лише одного цитокіну, ІЛ-6, тоді як рівні інших цитокінів не визначались або майже не відрізнялись від 0. До цієї ж групи ввійшли хворі, у яких рівні усіх досліджуваних цитокінів дорівнювали 0 до початку лікування. До 2-ї групи ввійшли ті, у кого до початку лікування значущими були рівні трьох або всіх досліджуваних цитокінів (таблиця 1).

У хворих 1-ї групи рівні ІЛ-10, ІЛ-2 та ФНП- α в сироватці крові були близькими до 0 на всіх етапах дослідження, рівень ІЛ-6 вірогідно підвищувався на II етапі та вірогідно знижувався після завершення променевого лікування. У хворих 2-ї групи рівні ІЛ-10, ІЛ-6 та ФНП- α збільшувались на II етапі та вірогідно знижувались після завершення лікування. Рівні ІЛ-2 у хворих 2-ї групи варіювали у широкому діапазоні, але у більшості осіб були низькими, про що свідчать низькі значення медіан цього показника на всіх етапах дослідження. Вірогідної різниці між рівнями ІЛ-2 на етапах дослідження не встановлено (див. таблицю 1).

Порівняння рівнів гематологічних та імунних показників у хворих 1-ї та 2-ї груп до проведення лікування не виявило вірогідної різниці між величинами жодного з досліджуваних показників. Після проведення хірургічного лікування у хворих 2-ї групи вірогідно нижчими, ніж величини показників у 1-й групі, були рівні абсолютної кількості загальних лімфоцитів, CD3⁺-лімфоцитів та тромбоцитів (таблиця 2). Після проведення ПТ у хворих обох досліджуваних груп відмічено істотне погіршення гематологічних та імунних показників, але більшого негативного впливу променевого лікування ці показники зазнавали у хворих з відносно високими рівнями цитокінів. Після завершення лікування у хворих 2-ї групи вірогідно нижчими, ніж у 1-й групі, були величини загальної кількості лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, абсолютної кількості CD3⁺-лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, відносної та абсолютної кількості CD20⁺-лімфоцитів (див. таблицю 2).

Нижчими у хворих 2-ї групи були також величини загальної кількості еритроцитів ($3,9 \cdot 10^{12}/л$ проти $4,3 \cdot 10^{12}/л$) та гемоглобіну (116,5 г/л проти 121,5 г/л). У цих же хворих після завершення лікування спостерігався розвиток еозинofilії. Відносна кількість еозинofilів майже вдвічі перевищувала показник, встановлений у хворих 1-ї групи (12,9 проти 6,5 %).

Таблиця 1

Рівні цитокінів у хворих на рак тіла матки 1-ї та 2-ї груп на етапах комбінованого лікування

Показник	Медіана (мінімум-максимум), група					
	1-ша			2-га		
	I етап	II етап	III етап	I етап	II етап	III етап
Інтерлейкін-10, пг/мл	0(0-1,4)	0(0-1,5)	0(0-0,3)	4,8 (0,6-16,1)	8,9 (0-54,7)	5,1* (0-38,4)
Інтерлейкін-6, пг/мл	0,9 (0-6,9)	6,1 * (1,7-10,6)	1,1* (0-7,6)	9,9 (0-21,8)	15,5 (0-57,1)	8,4* (0-27,9)
Інтерлейкін-2, пг/мл	0	0(0-4,9)	0	3,8 (1,4-59,5)	0,6 (0-74,4)	2,0(0-87,3)
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	0(0-0,1)	0(0-0,7)	0(0-0,1)	2,0(0-8,1)	3,7 (0-67,5)	2,4* (0-15,9)

Примітка. * $p < 0,05$ при порівнянні з попереднім етапом обстеження.

Таблиця 2

Гематологічні та імунологічні показники у хворих на рак тіла матки 1-ї та 2-ї груп на етапах комбінованого лікування

Показники	Медіана (мінімум-максимум) група					
	1			2		
	I етап	II етап	III етап	I етап	II етап	III етап
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	6,2 (5,0-9,9)	8,1 (5,9-12,3)	4,2 (3,1-7,1)	6,4 (4,3-7,5)	6,7 (2,8-8,6)	3,6* (2,1-4,0)
Лімфоцити, %	35,6 (24,1-45,5)	35,1 (25,6-42,5)	18,2 (12,4-31,7)	33,5 (24,6-35,9)	25,2* (21,5-55,1)	14,0(11,1-18,0)
Лімфоцити, $\cdot 10^9$ /л	2,36 (1,59-3,46)	2,92 (2,10-4,39)	0,84 (0,40-1,37)	2,0(1,33-2,68)	1,63* (1,10-2,81)	0,51* (0,38-0,56)
Нейтрофіли, %	56,6 (45,0-64,8)	55,6 (48,8-62,5)	65,7 (54,8-72,0)	56,9 (52,3-66,2)	64,0(33,6-72,5)	62,3 (45,2-85,9)
Еозинофіли, %	2,0(1,4-5,0)	3,5 (1,4-5,3)	6,5 (2,2-9,8)	2,5 (2,0-5,4)	3,3 (2,0-7,5)	12,9* (5,2-29,8)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	4,6 (4,5-5,0)	4,2 (3,6-4,7)	4,3 (3,8-4,6)	4,5 (3,8-5,2)	3,8 (3,0-4,4)	3,9 (2,9-4,3)
Гемоглобін, г/л	136,5(121,0-150,0)	121,5(106,0-145,0)	121,5(115,0-130,0)	136,5(113,0-151,0)	129,0(81,0-136,0)	116,5 (87,0-126,0)
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	269,5 (216,0-292,0)	350,0(291,0-593,0)	214,0(193,0-267,0)	206,5 (154,0-300,0)	268,5* (211,0-334,0)	168,0* (77,0-249,0)
CD3+, %	58,0(52,0-64,0)	57,0(45,0-67,0)	53,5 (46,0-64,0)	52,0(39,0-57,0)	57,0(45,0-68,0)	51,5 (40,0-64,0)
CD3+, $\cdot 10^9$ /л	1,5 (0,9-1,8)	1,5 (1,1-2,4)	0,5 (0,2-0,8)	1,0(0,7-1,5)	0,9* (0,6-1,8)*	0,3* (0,2-0,3)
CD8+, %	29,5 (19,0-36,5)	37,0(25,0-44,0)	30,8 (22,0-42,0)	33,5 (18,0-44,0)	34,0(22,0-46,0)	25,5 (17,0-37,0)
ЛТІ, ум. од.	4,9 (3,4-7,3)	5,2 (4,0-7,5)	11,6 (5,8-17,0)	6,8 (4,0-8,6)	6,8 (4,0-8,6)	13,7 (9,7-19,4)
CD19+, %	10,0(4,0-15,0)	8,0(5,0-14,0)	7,5 (3,0-13,0)	10,0(5,0-14,0)	7,5 (3,0-13,0)	5,5* (3,0-9,0)
CD19+, $\cdot 10^9$ /л	0,20(0,07-0,36)	0,20(0,13-0,48)	0,07(0,04-0,10)	0,20(0,07-0,30)	0,13 (0,05-0,30)	0,03* (0,02-0,05)
ЦІК, ум. од.	78,0(52,0-108,0)	104,0(37,0-117,0)	98,5 (50,0-123,0)	82,0(40,0-138,0)	64,0(40,0-128,0)	66,0(47,0-120,0)
Ig G, г/л	12,0(9,0-20,5)	12,6 (9,9-17,9)	10,9 (5,7-16,4)	11,9 (9,8-13,5)	11,7 (7,3-14,7)	11,7 (7,8-15,1)
Ig A, г/л	1,9 (1,6-3,1)	2,0(1,8-2,7)	2,1 (1,0-3,1)	2,3 (1,7-2,8)	2,0(1,7-3,0)	2,2 (1,3-3,0)
Ig M, г/л	0,86 (0,61-1,33)	0,97 (0,64-1,26)	0,79 (0,44-1,93)	0,75 (0,59-1,13)	0,74 (0,63-0,87)	0,82 (0,69-1,05)
ФН, %	89,0(82,0-94,0)	89,0(76,0-96,0)	89,0(76,0-94,0)	88,0(84,0-94,0)	90,0(80,0-94,0)	92,0(88,0-94,0)
ФЧ, ум. од.	4,2 (3,8-5,2)	4,4 (3,1-5,5)	3,9 (3,1-5,4)	4,5 (3,7-5,5)	4,5 (3,4-5,3)	4,2 (3,6-6,2)
ІЗФ, ум. од.	0,90(0,84-0,94)	0,92 (0,77-0,94)	0,89 (0,83-0,93)	0,88 (0,85-0,93)	0,89 (0,63-0,93)	0,91 (0,81-0,99)

Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні показників 1-ї та 2-ї груп на відповідному етапі обстеження.

Для оцінки ролі кожного з досліджуваних цитокінів у розвитку виявлених порушень нами було проведено кореляційний аналіз зв'язків між цитокінами та гематологічними й імунологічними показниками.

Проведений аналіз показав залучення ІЛ-10, ІЛ-6 та ФНП- α до розвитку лімфопенії в онкологічних хворих. На II етапі виявлено негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 і загальною кількістю лімфоцитів ($R = -0,724$, $p = 0,002$) та CD3+-Т-лімфоцитів ($R = -0,676$, $p = 0,004$), на III етапі зберігся негативний зв'язок між ІЛ-10 та кількістю CD3+-лімфоцитів, але він був менш значущий

($R = -0,508$, $p = 0,044$). Негативний кореляційний зв'язок кількості CD3+- лімфоцитів встановлено також з ІЛ-6. ($R = -0,669$, $p = 0,005$ та $R = -0,516$, $p = 0,041$ на I та III етапах, відповідно).

Негативні кореляційні зв'язки між рівнем ФНП- α та загальною кількістю лімфоцитів і кількісними показниками окремих популяцій лімфоцитів мали місце на III етапі дослідження. ФНП- α негативно корелював із загальною кількістю лімфоцитів ($R = -0,398$, $p = 0,020$), кількістю CD3+-лімфоцитів ($R = -0,410$, $p = 0,016$) та кількістю CD20+-лімфоцитів ($R = -0,681$, $p = 0,000009$).

Як відомо, прозапальні цитокіни залучені до розвитку анемії в онкологічних хворих. Прозапальні цитокіни відповідальні за порушення продукції еритропоєтину (ЕПО), проліферації і диференціації еритроїдних клітин-попередників, зниження виживаності еритроцитів, порушення метаболізму й утилізації заліза, пригнічення відповіді еритроїдних попередників на ЕПО [1, 2]. У хворих на поширений рак яєчників та нирково-клітинний рак встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-6 та гемоглобіну [10, 11]. Аналогічний зв'язок встановлено у хворих на РТМ у нашому дослідженні ($R = -0,379$, $p = 0,039$ та $R = -0,361$, $p = 0,036$ на II та III етапах дослідження, відповідно).

Проведення кореляційного аналізу виявило негативний кореляційний зв'язок іншого прозапального цитокіну, ІЛ-2, з кількістю тромбоцитів ($R = -0,525$, $p = 0,044$ та $R = -0,511$, $p = 0,043$ на I та III етапах, відповідно). Наявність такого зв'язку відбиває, очевидно, процес деструкції периферичних тромбоцитів внаслідок активації макрофагальної системи, індукованої ІЛ-2 [12, 13]. До розвитку еозинофілії у хворих на РТМ також причетний ІЛ-2. Після ПТ рівень ІЛ-2 позитивно корелював з кількістю еозинофілів ($R = -0,518$, $p = 0,039$). Ефект ІЛ-2 може бути опосередкований його регуляторним впливом на продукцію цитокінів Th2 клітинами. Як встановлено, ІЛ-2, індукує продукцію ІЛ-5, що є ключовим фактором кінцевої диференціації еозинофілів [14].

Таким чином, цитокіни, основним джерелом яких є активовані імунні клітини, можуть поглиблювати імуносупресорну дію ПТ при проведенні протипухлинного лікування хворих на РТМ. Проведення масштабних досліджень з визначенням широкого спектра цитокінів дозволить оцінити прогностичну значущість останніх щодо розвитку ускладнень променевого лікування і сприятиме розвитку антицитокінових стратегій, спрямованих на запобігання негативному впливу променевого лікування.

Таким чином, у хворих з відносно високими рівнями цитокінів після проведення променевого лікування виявляються нижчі рівні лейкоцитів, нейтрофілів, загальних лімфоцитів, CD3+ та CD20+ лімфоцитів, тромбоцитів, еритроцитів та гемоглобіну й вищі рівні еозинофілів. Виявлені кореляційні залежності свідчать про залучення ІЛ-10, ІЛ-2 та ФНП- α до розвитку лімфопенії, ІЛ-6 — до розвитку анемії, ІЛ-2 — до розвитку тромбоцитопенії та еозинофілії у хворих на рак тіла матки, які отримували променево-терапію.

Література

1. Grotto H. Z. W. // *Med. Oncol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 12–21.
2. Сорочан П.П., Громакова І.А., Прохач Н.Э. и др. // *Международ. мед. журн.* – 2011. – № 4. – P. 75–81.
3. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 7. – P. 610–618.
4. Bennani-Baiti N., Davis M.P. // *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. 407–411.
5. Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J., Tannock I.F. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8, № 11. – P. 887–899.
6. Kim H.J., Barsevick A.M., Fang C.Y., Miaskowski C. // *Cancer Nurs.* – 2012. – Vol. 35, № 6. – P. E1–E20.
7. Карпищенко А. И. *Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник / Под ред. проф. А. И. Карпищенко.* – СПб: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307–308.
8. Гамалея Н.В., Мондрус Н.А. // *Клин. лаб. диагност.* – 1994. – № 1. – С. 6–7.
9. Кудрявицкий А.И. // *Лаб. дело.* – 1985. – № 1. – С. 45–47.
10. Maccim A., Madeddu C., Massa D. et al. // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 1. – P. 362–367.
11. Falkensammer C. E., Thurnher M., Leonhartsberger N., Ramoner R. // *VJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 12. – P. 1893–1898.

12. Zhu H.G., Zollner T.M., Klein-Franke A., Anderer F.A. // *Immunol. Lett.* – 1993. – Vol. 38, № 2. – P. 111–119.
13. Wang Q., Cao X., Wang J. et al. // *Chin. Med. J.* – 2000. – Vol. 113, № 3. – P. 281–285.
14. Yamaoka K., Kaminuma O., Kitamura N. et al. // *Genes Cells.* – 2012. – Vol. 17, № 7. – P. 611–618.

Н.Ю. Спіженко, Т.І. Чеботарьова,
В.І. Лисак, В.П. Ващишин

Центр онкології та радіохірургії
«Кібер Клініка Спіженка», Київ

Лікування хворих на рак передміхурової залози з використанням сучасних методик променевої терапії

Treatment of patients with prostate cancer using up-to-date techniques of radiation therapy

Summary. The use of up-to-date high-technology variants of radiation therapy in patients with prostate cancer, namely radiation therapy with intensity modulation radiation therapy (IMRT), IMRT with integrated boost (linear accelerator ELEKTA SYNERGY); IMRT in hypofractionation mode with dose escalation (CYBER KNIFE); IMRT using linear accelerator with successive boost using CYBER KNIFE, allows radical irradiation with higher total focal doses without complications and with a favorable prognosis.

Key words: prostate cancer, Cyber knife, stereo tactic radiosurgery, linear accelerator, intensity modulation radiation therapy, dose escalation.

Резюме: Использование современных высокотехнологичных вариантов лучевого лечения больных раком предстательной железы, а именно: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (ЛТМИ); ЛТМИ с интегрированным бустом (линейный ускоритель ELEKTA SYNERGY); ЛТМИ в режиме гипофракционирования с эскалацией дозы (линейный ускоритель ELEKTA SYNERGY); IGRT в режиме гипофракционирования с эскалацией дозы (CYBER KNIFE); ЛТМИ на линейном ускорителе с последовательным бустом на Кибер ноже, позволяет проводить радикальный курс облучения более высокими суммарными очаговыми дозами без осложнений и с благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: рак предстательной железы, Кибер нож, стереотаксическая радиохirurgия, линейный ускоритель, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, эскалация дозы.

Ключові слова: рак передміхурової залози, Кібер ніж, стереотаксична радіохірургія, лінійний прискорювач, променева терапія з модуляцією інтенсивності, ескалация дози.

Дистанційна променева терапія нині використовується при всіх стадіях раку передміхурової залози (РПЗ) і є методом вибору при локалізованому та місцево-поширеному пухлинному процесі [1].

Згідно з консенсусом Національного інституту здоров'я США, променева терапія (ПТ) дає таку ж саму тривалість життя, як і хірургічне лікування; крім того, якість життя після опромінення, як мінімум, не гірше, ніж після радикальної простатектомії [2].

Європейська асоціація урологів у своїх рекомендаціях визначила, що СОД (сумарна осередкова доза) на простаті повинна бути не менше 72 Гр у групах низького та проміжного ризику, та 78 Гр — при високому ризику прогресування захворювання [3].