

Г.А. Замотаєва, Н.М. Степура

## ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД КРОВІ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПРОЦЕСІ РАДІОЙОДТЕРАПІЇ

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

### ВСТУП

Йод-131 давно та широко застосовується в медичній практиці, а перша публікація з використання радіоїоду для лікування метастатичного раку щитоподібної залози з'явилася 1948 року [1]. З того часу його терапевтичний ефект підтверджено у численних працях. Якщо раніше радіоактивний йод застосовували переважно як рутинний засіб діагностики, для лікування легеневих метастазів, а також у хворих із високим ризиком розвитку рецидиву хвороби, то натеper у багатьох клініках радіоїодтерапія (РІТ) є обов'язковим компонентом протоколу лікування тиреоїдного раку [2].

Перегляд традиційних підходів до лікування раку щитоподібної залози та пов'язане з цим широке застосування радіоїодтерапії, у тому числі у хворих молодого віку, спонукали клініцистів до ретельнішого вивчення безпосередніх і віддалених наслідків дії великих доз йоду-131 на різні органи та системи організму [3]. Наявна в літературі інформація щодо побічних ефектів радіоїоду є досить обмеженою та суперечливою.

До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність йоду-131 його радіаційний вплив на організм у цілому незначний. Дослідження останніх років змінили уявлення про цілковиту безпеку проведення радіоїодтерапії. За розрахунками, у тому числі з використанням біологічних методів дозиметрії, встановлено, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку та периферичної крові внаслідок введення терапевтичних доз йоду-131 складають 0,32-0,54 Гр [4,5]. Із кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6-7 курсів РІТ можуть досягати 3-3,5 Гр [6]. У лімфоцитах крові хворих, які пройшли лікування радіоактивним йодом, виявлено різноманітні хромосомні пошкодження, що зберігаються протягом багатьох років [7-10]. Навіть невеликі дози радіоїоду, що використовуються для діагностичної сцинтиграфії, істотно збільшують кількість хромосомних аберацій у лімфоцитах [11].

Попередніми дослідженнями встановлено, що лікувальні та індикаторні активності йоду-131 спричиняють дозозалежні зміни імунологічних показників [12].

**Метою роботи** було визначення лейкоцитарного складу крові у хворих на рак щитоподібної залози без віддалених метастазів у процесі лікування радіоактивним йодом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено визначення лейкоцитарного складу крові у 26 хворих із папілярною карциномою щитоподібної залози у процесі радіоїодтерапії. До групи дослідження увійшли хворі обох статей віком від 20 до 40 років ( $29,3 \pm 1,1$  року). Визначення лейкограми проводили в динаміці: напередодні введення радіоїоду, на 6-ту добу та через 1, 3 і 6 міс. після радіоїодтерапії. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб віком від 19 до 36 років ( $29,2 \pm 1,4$  року). Радіоїодтерапію хворі проходили у відділенні променевої терапії відкритими ізотопами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Для гематологічних досліджень використовували венозну гепаринізовану кров, взятую натще. Кількість лейкоцитів і лейкоцитарну формулу визначали загальноприйнятими методами. Мазки крові забарвлювали за Паппенгеймом із використанням фосфатного буфера (рН 6,85). Диференційований підрахунок лейкоцитів різних типів проводили на 200 клітинах.

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною за  $p < 0,05$ .

Перед початком роботи було отримано інформовану згоду від пацієнтів і позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові у хворих на диференційований рак щитоподібної залози напередодні та у різні терміни після проведення радіоїодтерапії наведено у таблиці.

У хворих на рак щитоподібної залози перед початком лікування радіоїодом виявлено деякі зміни у складі лейкоцитів периферичної крові. Так, помірно, але вірогідно ( $p < 0,05$ ) було знижено відносну кількість сегментоядерних нейтрофілів, у понад 2 рази збільшено відносну та абсолютну кількість базофілів ( $p < 0,001$ ), підвищено кількість лімфоцитів, але різниця була вірогідною лише для відносних значень ( $p < 0,01$ ).

Проведення радіоїодтерапії хворим на рак щитоподібної залози призводить до змін лейкоцитарного складу крові різного ступеня протягом усього періоду спостереження.

Після введення терапевтичних активностей йоду-131 зменшувалася загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові хворих. Помірне зниження кількості лейкоцитів спостерігалось вже на

6-ту добу після приймання ізотопу, а через місяць загальна кількість лейкоцитів зменшилася майже на 30%, і різниця з вихідними показниками набула статистичної вірогідності ( $p < 0,001$ ). Далі кількість лейкоцитів поступово збільшувалася, але вихідних значень досягла лише через півроку.

На 6-ту добу після приймання радіофармпрепарату відбувалося підвищення вмісту сегментоядерних нейтрофілів і зниження кількості лімфоцитів. Слід зазначити, що зміни стосувалися лише відносної кількості нейтрофілів, тоді як абсолютний вміст цих клітин не змінювався. У цей термін дослідження також було вірогідно знижено порівняно з вихідними показниками абсолютну та відносну кількість лімфоцитів ( $p < 0,001$  і  $p < 0,01$  відповідно). Отже, у ранні терміни після введення лікувальних активностей радіоїоду зниження загальної кількості лейкоцитів, очевидно, відбувалося за рахунок лімфоцитів, оскільки абсолютний вміст інших клітин не змінювався.

Найбільш суттєві порушення лейкоцитарного складу крові хворих на рак щитоподібної залози виявлено через місяць після приймання терапев-

Таблиця

Загальна кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) і лейкоцитарний склад (відносна й абсолютна кількість) у хворих на рак щитоподібної залози без віддалених метастазів ( $M \pm m$ )

Тип клітин	Контроль	Напередодні радіоїодтерапії	Після радіоїодтерапії				
			6-та доба	1 міс.	3 міс.	6 міс.	
Лейкоциты	5,52±0,19	5,44±0,33	4,76±0,26	3,88±0,27 <sup>ab</sup>	4,88±0,33	5,55±0,32	
П/я нейтрофіли	%	1,89±0,31	2,00±0,22	2,170±0,32	2,18±0,47	1,05±0,26 <sup>ab</sup>	2,15±0,33
	n	0,10±0,01	0,11±0,02	0,17±0,07	0,08±0,01	0,05±0,01 <sup>ab</sup>	0,16±0,06
С/я нейтрофіли	%	58,18±1,64	52,67±2,22 <sup>a</sup>	58,47±1,86 <sup>b</sup>	60,26±2,46 <sup>b</sup>	59,55±2,16 <sup>b</sup>	58,18±1,64
	n	3,22±0,17	2,95±0,27	2,87±0,22	2,41±0,23 <sup>a</sup>	2,93±0,27	3,22±0,17
Еозинофіли	%	2,04±0,44	2,44±0,19	2,17±0,32	1,85±0,41	1,64±0,51	1,55±0,36
	n	0,11±0,02	0,12±0,03	0,10±0,01	0,07±0,01 <sup>b</sup>	0,08±0,02	0,08±0,02
Базофіли	%	0,43±0,10	1,06±0,21 <sup>a</sup>	0,90±0,16 <sup>a</sup>	0,55±0,11 <sup>b</sup>	0,75±0,23	0,20±0,11 <sup>b</sup>
	n	0,02±0,01	0,06±0,01 <sup>a</sup>	0,04±0,01 <sup>a</sup>	0,02±0,01 <sup>bc</sup>	0,03±0,01 <sup>b</sup>	0,02±0,01 <sup>b</sup>
Моноцити	%	6,07±0,54	5,08±0,34	4,96±0,41	7,78±0,88 <sup>b</sup>	5,73±0,81	4,55±0,47 <sup>a</sup>
	n	0,34±0,03	0,28±0,02	0,24±0,02 <sup>a</sup>	0,44±0,14	0,27±0,03	0,26±0,06
Лімфоцити	%	31,39±1,63	37,48±2,23 <sup>a</sup>	31,35±1,45 <sup>b</sup>	28,24±2,05 <sup>b</sup>	31,41±2,01 <sup>b</sup>	35,25±2,02
	n	1,73±0,10	1,95±0,12	1,43±0,06 <sup>ab</sup>	1,04±0,08 <sup>ab</sup>	1,51±0,12 <sup>b</sup>	1,70±0,23

**Примітка:** a – вірогідна різниця з контролем; b – вірогідна різниця з показником напередодні РІТ; c – вірогідна різниця з показником на 6-ту добу.

тичних активностей йоду-131, що узгоджується з результатами проведених нами раніше досліджень імунологічних показників [11]. У цей термін спостереження встановлено такі вірогідні зміни лейкограми порівняно з вихідними показниками: збільшення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, зниження абсолютного вмісту еозинофілів, відносної та абсолютної кількості базофілів і лімфоцитів. Так, через місяць після радіоїодтерапії середні показники відносної кількості лімфоцитів зменшувалися на 25% ( $p < 0,001$ ), а їх абсолютний вміст – майже вдвічі ( $p < 0,001$ ). Слід звернути увагу на збільшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів у лейкоцитарній формулі на тлі зменшення їх абсолютного вмісту: абсолютна кількість нейтрофілів знижувалася на 20% відносно вихідних значень ( $p > 0,05$ ) і на 25% порівняно з контролем ( $p < 0,01$ ).

Через 3 місяці після радіоїодтерапії ще виявлялися зміни у кількісному складі клітин периферичної крові. Статистично зниженою залишалася відносна та абсолютна кількість лімфоцитів, абсолютна кількість базофілів, збільшеною – відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів. Саме у цей період виявлено суттєве (у 2 рази) зменшення відносної та абсолютної кількості паличкоядерних нейтрофілів порівняно як із вихідними показниками, так і з контрольними ( $p < 0,001$ ). В усі інші терміни спостереження вміст паличкоядерних нейтрофілів залишався в межах норми. Вміст еозинофілів протягом усього періоду спостереження вірогідно не змінювався, за винятком зниження абсолютних значень відносно вихідних показників через місяць після радіоїодтерапії ( $p < 0,05$ ). Разом із тим, слід відзначити нижчі середні показники відносної й абсолютної кількості еозинофілів через 3 і 6 місяців, хоча різниця не була статистично значущою.

У віддалені терміни після введення ізотопу, через 4-5 місяців відбувалося поступове відновлення показників крові, і через 6 місяців після РІТ вірогідні зміни виявлено лише для абсолютної та відносної кількості базофілів.

Зміни клітинного складу крові, вочевидь, обумовлено радіаційним впливом йоду-131. Розподіл радіоактивного йоду в організмі хворого і, відповідно, доза опромінення периферичної крові, кровотворної тканини кісткового мозку та лімфоїдних органів залежать не лише від введеної активності радіофармпрепарату, але й від багатьох інших чинників, насамперед маси залишкової тканини щитоподібної залози та наявності метастазів. В умовах проведення радіоїодтерапії у хворих на

тиреоїдний рак після хірургічного лікування променеве навантаження на клітини периферичної крові обумовлено головним чином бета-опроміненням йодом-31, що циркулює в крові. Додаткове опромінення лімфоцитів крові за рахунок циркуляції в осередках гіперфіксації радіоїоду в тиреоїдних залишках є вкрай незначним, оскільки сумарні об'єми залишкової тканини щитоподібної залози після тиреоїдектомії були незначними.

Отже, проведене дослідження показало, що терапевтичні активності радіоїоду істотно впливають на склад лейкоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози. Ми вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень для визначення особливостей змін кровотворної системи в умовах радіоїодтерапії залежно від віку хворих, наявності віддалених метастазів і кумулятивної активності радіоїоду.

### ВИСНОВКИ

1. Проведення радіоїодтерапії хворим на рак щитоподібної залози призводить до суттєвих порушень лейкоцитарного складу крові.
2. Максимальні зміни в лейкограмі хворих на тиреоїдний рак спостерігаються через 1 місяць після введення ізотопу: вірогідно збільшується відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, знижуються абсолютний вміст еозинофілів, відносна та абсолютна кількість базофілів і лімфоцитів.
3. У віддалені терміни, через 6 місяців після радіоїодтерапії лейкоцитарний склад крові хворих в основному відновлюється.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma / S. Seidlin, E. Oshry, A. Yellow // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1948. – Vol. 8. – P. 423–425.
2. Woodrum D.T., Gauger P.G. Role of  $^{131}\text{I}$  in the treatment of well differentiated thyroid cancer // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 114-121.
3. Quality of life with well-differentiated thyroid cancer: treatment toxicities and their reduction / A. Mendoza, B. Shaffer, D. Karakla [et al.] / Thyroid. – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 133-140.
4. Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma / R. M'Kacher, J.D. Legal, M. Schlumberger [et al.] // J. Nucl. Med. – 1996. – № 37. – P. 1860-1864.
5. The radiotoxicity of  $^{131}\text{I}$  therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes / N. Watanabe, H. Kanegane, S. Kinuya [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45, № 4. – P. 608-611.
6. Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after

- repeated treatments with iodine-131 / R. M'Kacher, M. Schlumberger, J. D. Legal [et al.] // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39, № 5. – P. 825-929.
7. Cytogenetic damage after 131-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test / S. Gutierrez, E. Carbonell, P. Galofre [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 1999. – Vol. 26, № 12. – P. 1589-1596.
  8. The radiotoxicity of <sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes / N. Watanabe, H. Kanegane, S. Kinuya [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45, № 4. – P. 608-611.
  9. Iodine-131 treatment and chromosomal damage: in vivo dose-effect relationship / T. Erselcan, S. Sungu, S. Ozdemir [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2004. – Vol. 31, № 5. – P. 676-684.
  10. Cytokinesis-block micronucleus test in patients undergoing radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma / L. Popova, V. Hadjidekova, T. Hadjieva, [et al.] // Hell. J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 8, № 1. – P. 54-57.
  11. Low dosage of 131-iodine effects on chromosomes / C. L. Rodrigues, R. Corbo, F.P. Martins [et al.] // Yale. J. Biol. Med. – 2003. – Vol. 76, № 3. – P. 109-114.
  12. Стан системи імунітету хворих на рак щитоподібної залози після лікування радіоїодом / Г.А. Замотаєва, Н.М. Степура, Д.С. Сидоренко [та ін.] // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 218-225.

## РЕЗЮМЕ

**Лейкоцитарний склад крові хворих на рак щитоподібної залози у процесі радіоїодтерапії**  
**Г.А. Замотаєва, Н.М. Степура**

**Вступ.** До протоколу лікування диференційованого раку щитоподібної залози входить тотальна тиреоїдектомія та ад'ювантна терапія радіоактивним йодом. Інформації про наслідки дії йоду-131 на організм хворого, у тому числі на гематологічну систему, бракує.

**Метою роботи** було вивчення впливу терапевтичної активності радіоактивного йоду (4130-4730 МБк) на лейкоцитарний склад периферичної крові у хворих на рак щитоподібної залози.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 26 хворих із діагнозом «папілярна карцинома щитоподібної залози без віддалених метастазів», віком від 20 до 40 років і 17 практично здорових людей того ж віку. Лейкоцитарний склад периферичної крові хворих визначали напередодні приймання радіоїоду, через 6 днів, 1, 3 і 6 місяців після радіоїодтерапії.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що вже у ранній термін після приймання радіоїоду (на 6-у добу) у хворих на рак щитоподібної залози вірогідно підвищується відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів і знижується кількість лімфоцитів. Найбільш суттєві порушення лейкоцитарного

складу крові виявлено через місяць після приймання йоду-131. Загальна кількість лейкоцитів знижувалася майже на третину, збільшувалася відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, знижувалися абсолютний вміст еозинофілів, відносна та абсолютна кількість базофілів. Середні показники відносної кількості лімфоцитів зменшувалися на 25%, а їх абсолютний вміст – майже вдвічі. Через 6 місяців після радіоїодтерапії показники в основному відновлювалися, за винятком базофілів. Найімовірніше, виявлені зміни в лейкограмі хворих на рак щитоподібної залози є наслідком опромінення клітин периферичної крові йодом-131, що циркулює у крові.

**Висновок.** Терапевтична активність радіоїоду істотно впливає на склад лейкоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози. Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень для визначення особливостей змін кровотворної системи в умовах радіоїодтерапії залежно від віку хворих, наявності віддалених метастазів і кумулятивної активності радіоїоду.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, радіоїодтерапія, лейкоцитарний склад крові.

## РЕЗЮМЕ

**Лейкоцитарный состав крови больных раком щитовидной железы в процессе радиойодтерапии**

**Г.А. Замотаева, Н.М. Степура**

**Введение.** В протокол лечения дифференцированного рака щитовидной железы входит тотальная тиреоидэктомия и адъювантная терапия радиоактивным йодом. Информация о последствиях действия йода-131 на организм больного, в том числе на гематологическую систему, недостаточна.

**Целью** настоящей работы было изучение влияния терапевтических активностей радиоактивного йода (4130-4730 МБк) на лейкоцитарный состав периферической крови у больных раком щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Исследования проведено у 26 больных с диагнозом "папиллярная карцинома щитовидной железы без отдаленных метастазов" в возрасте от 20 до 40 лет и 17 практически здоровых людей того же возраста. Лейкоцитарный состав периферической крови больных определяли накануне приема радиойода, через 6 дней, 1, 3 и 6 месяцев после радиойодтерапии.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что уже в ранние сроки после приема радиойода (на 6-е сутки) у больных раком щитовидной железы

достоверно повышается относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и снижается количество лимфоцитов. Наиболее существенные нарушения лейкоцитарного состава крови выявлены через месяц после приема йода-131. Общее количество лейкоцитов снижалось почти на треть, увеличивалось относительное количество сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, снижались абсолютное содержание эозинофилов, относительное и абсолютное количество базофилов. Средние показатели относительного количества лимфоцитов уменьшались на 25%, а их абсолютное содержание – почти вдвое. Через 6 месяцев после радиойодтерапии показатели в основном восстанавливались, за исключением базофилов. Вероятнее всего, выявленные изменения в лейкограмме больных раком щитовидной железы являются следствием облучения клеток периферической крови циркулирующим в крови йодом-131.

**Выводы.** Терапевтическая активность радиойода существенно влияет на состав лейкоцитов периферической крови больных раком щитовидной железы. Целесообразно проведение дальнейших исследований для определения особенностей изменений кроветворной системы в условиях радиойодтерапии в зависимости от возраста больных, наличия отдаленных метастазов и кумулятивной активности радиойода.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, радиойодтерапия, лейкоцитарный состав крови.

### SUMMARY

#### Blood composition of leukocytes in thyroid cancer patients after radioiodine therapy

*G. Zamotaeva, N. Stepura*

**Introduction.** The treatment protocol for differentiated thyroid cancer includes total thyroidectomy and adjuvant therapy with radioactive iodine. The after-effects of iodine-131 on patients, including hematological outcomes, are documented insufficiently.

**The aim of the work** was to study the effect of therapeutic activities of radioactive iodine (4130-4730 MBq) on peripheral blood leukocyte composition in thyroid cancer patients.

**Materials and methods.** A total of 26 patients diagnosed with a thyroid papillary carcinoma without distant metastases aged from 20 to 40 years, and 17 practically healthy subjects of the same age, were followed up. The immune indices were studied before radioiodine treatment and 6 days, 1 month, 3 months and 6 months after it.

**Results and discussion.** It has been established that soon after radioiodine administration (at day 6) in thyroid cancer patients, the relative number of segmented neutrophils was significantly increased and lymphocyte number was decreased. The most important changes in blood leukocyte composition were revealed one month after administration of iodine-131: a decrease in total number of leukocytes almost by 30%; an increase in relative amount of segmented neutrophils and monocytes; a decrease in absolute eosinophil content, in relative and absolute amount of basophils. The mean indices of relative number of lymphocytes decreased by 25%, and their absolute content decreased almost twice. Six months after radioiodine therapy, blood indices were mostly restored, except for basophils. These results suggest that changes in the leucogram of thyroid cancer patients are most likely a consequence of peripheral blood cell exposure to iodine-131 circulating in blood.

**Conclusion.** Therapeutic activities of radioiodine have a significant impact on peripheral blood leukocytes composition in thyroid cancer patients. Further investigations are needed to determine the peculiarities of changes in hematopoietic system under conditions of radioiodine therapy depending on patients' age, presence of distant metastases and radioiodine cumulative activity.

**Key words:** thyroid cancer, radioiodine therapy, blood leukocyte composition.

*Дата надходження до редакції 07.02.2014 р.*