

© Родионов В.В., Новиков Г.А., Петров С.В., 2004
УДК 618.19-006.6-033.2:611-018.46

МИКРОМЕТАСТАЗЫ В КОСТНЫЙ МОЗГ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Родионов, Г.А. Новиков, С.В. Петров

Ульяновский областной клинический онкологический диспансер,
Московский НИОИ имени П.А.Герцена,
Республиканский онкологический центр республики Татарстан, Казань

Исследован костный мозг у 50 больных раком молочной железы на предмет выявления микрометастазов. Микрометастазы выявлены у 38% пациентов. Наиболее информативными являются иммуноцитохимический и гистологический методы. В общем анализе крови зарегистрированы статистически достоверные ускорение СОЭ и снижение уровня гемоглобина.

При различных злокачественных опухолях субклинические микрометастазы являются индикатором диссеминации опухолевого процесса и предшественниками отдаленных метастазов, поэтому обнаружение отдельных опухолевых клеток в костном мозге имеет большое значение. Метастазирование наступает почти у половины больных с локализованным раком молочной железы (РМЖ) в течение 5 лет после хирургического лечения [1]. Даже среди пациентов без метастазов в регионарные лимфатические узлы, приблизительно у 1/3 в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы. Известно, что при первом рецидиве метастазы в костный мозг с помощью стандартных диагностических процедур выявляются у 23% пациентов, причем этот показатель повышается до 80% после аутопсии больных метастатическим РМЖ [9].

По данным литературы, использование стандартного гистологического исследования позволяет диагностировать отдельные опухолевые клетки в костном мозге менее чем у 4% больных [6, 8]. Н. Redding (1983) одним из первых использовал антитела против эпи-

телиального мембранного антигена (ЕМА) и выявил клетки РМЖ в костном мозге на момент выполнения хирургического вмешательства у 28% больных при отсутствии очевидных отдаленных метастазов [4]. При анализе результатов 20 исследований, включающих в себя 2494 больных, оказалось, что частота выявления микрометастазов в костный мозг у больных РМЖ колеблется от 2% до 48% и в среднем составляет 35% [5]. Обнаружение микрометастазов в костный мозг, а, соответственно, и прогностическая значимость данного фактора, во многом зависит от множества технических причин. К ним относится выбор антител, лабораторного оборудования, кроме того, имеет значение число исследуемых клеток, также как и количество пациентов, включенных в исследование. Процент микрометастазов, выявленных иммуноцитохимическим методом, возрастает при IV клинической стадии болезни [2]. По данным Е. Unal (1994), поражение костного мозга при исследовании аспирата составило во II, III и IV стадиях 29,1%, 28% и 40% соответственно [10]. В работе В. Reichman (1998) микрометастазы в костный мозг

обнаруживались у 38% пациенток с IV стадией рака молочной железы при наличии метастазов в кости, у 20% больных с не костными отдаленными метастазами и у 10% больных с первично операбельным раком молочной железы [7]. В одной из своих работ S. Braun (2000) показали, что из 33 больных РМЖ с висцеральными метастазами опухолевые клетки в костном мозге были выявлены у 13. В то же время микрометастазы в костный мозг были обнаружены у 18 из 19 больных с метастазами в кости и у 48 из 55 пациентов с сочетанным метастатическим поражением скелета и висцеральных органов [3].

Материалы и методы

В исследование включено 50 больных РМЖ, находящихся на лечении в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. Всем больным с декабря 2003 г. по декабрь 2004 г. было проведено исследование костного мозга. Наибольшее число пациенток (40%) находилось в возрастной группе от 50 до 59 лет.

На момент постановки первичного диагноза пациентки распределились по стадиям следующим образом: I стадия заболевания была диагностирована у 1 (2%) больной, IIa стадия – у 5 (10%), IIb – у 10 (20%), IIIa – у 7 (14%), IV – у 18 (36%). В дальнейшем у 19 пациенток наступило прогрессирование заболевания: местный рецидив был зарегистрирован у 3 (15,8%) больных, висцеральные метастазы у 3 (15,8%), метастазы в кости – у 6 (31,6%), сочетание костных и висцеральных метастазов наблюдалось у 4 (21,0%), а костных метастазов и местного рецидива – у 3 (15,8%) больных.

Всем больным в плане обследования выполнялась рентгенография ниж-

не-грудного, поясничного отделов позвоночника, костей таза, органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, а также определялись сывороточные опухолевые маркеры (СА 15-3, МСА, СЕА, СА 19-9). Костный мозг исследовался с помощью цитологического, гистологического и иммуноцитохимического методов. Материал для цитологического и иммуноцитохимического методов получали путем аспирационной пункции 8-10 мл костного мозга из задне-верхних остей подвздошных костей с обеих сторон. Иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) костного мозга проводилось на базе отделения патологической анатомии Клинического онкологического диспансера Республики Татарстан. Для ИЦХ были использованы моноклональные антитела к цитокератинам, клон MNF116, «PAN». Положительной считали реакцию при наличии 1 метастатической клетки на 1 млн. миелокариоцитов. В случае обнаружения с помощью ИЦХ микрометастазов в костный мозг, в опухолевых клетках дополнительно определялись рецепторный статус (эстрогеновые и прогестероновые рецепторы) и пролиферативная активность с использованием иммуногистохимического маркера Ki-67. Все антитела фирмы DakoCytomation, Дания.

Для математической обработки данных использовался стандартный пакет программы Microsoft Excel 2000. В качестве критерия достоверности для сравнения числа пациентов применялся χ^2 , а для сравнения средних значений – t-критерий (Стьюдента).

Результаты и их обсуждение

От общего числа больных, включенных в исследование, микрометастазы в костный мозг были обнаружены у 19 (38%) пациенток. Наиболее часто

опухолевое поражение костного мозга диагностировалось с помощью иммуноцитохимического метода – у 12 пациенток из 19. С использованием гистологического метода микрометастазы в костный мозг выявлены у 10 больных, а с помощью цитологического – у 5. Как ни странно, комбинация различных методов диагностики не повысила вероят-

ность обнаружения микрометастазов в костном мозге – только у 2 больных (10,5%) опухолевое поражение было выявлено как при ИЦХ, так и при гистологическом исследовании, у 3 (15,8%) – одновременно с помощью цитологического и ИЦХ, у 2 (10,5%) – с использованием всех трех диагностических методов (рис. 1).

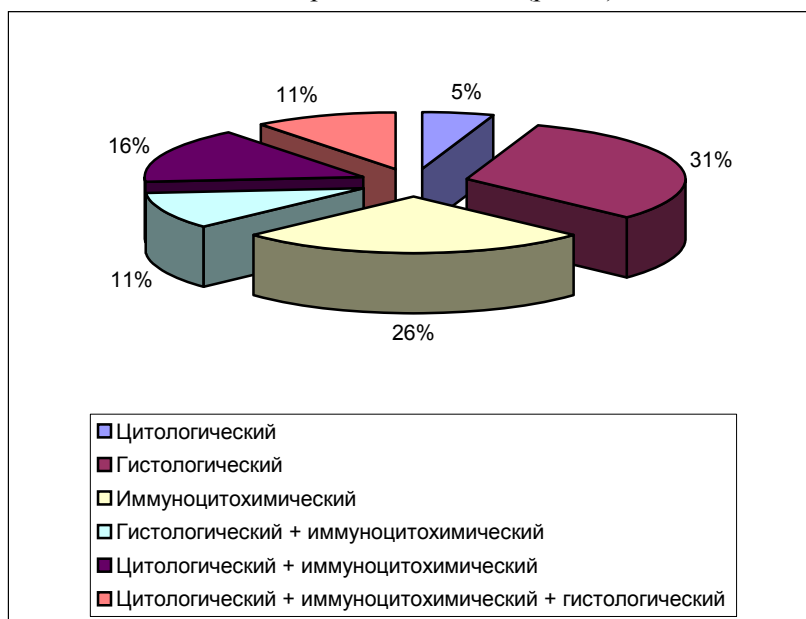


Рис. 1. Методы диагностики микрометастазов в костный мозг у больных РМЖ.

В то же время гистологический и иммуноцитохимический методы в самостоятельном варианте показали достаточно высокую информативность. С помощью этих методов микрометастазы в костный мозг были диагностированы у 6 (31,6%) и 5 (26,3%) пациенток соответственно. Объяснение столь противоречивым данным мы находим в технически сложной процедуре приготовления мазков, которая может способствовать снижению информативности иммуноцитохимического метода. Таким образом, чтобы максимально повысить вероятность диагностики метастазов в костный мозг, необходимо пользоваться, по крайней

мере, одновременно и гистологическим и иммуноцитохимическим методами.

Из 12 больных, у которых микрометастазы в костный мозг были обнаружены с помощью иммуноцитохимического метода, во всех случаях опухолевые клетки были рецептор-негативными и имели низкую экспрессию антигена Ki-67.

Из 19 больных, у которых наступило прогрессирование опухолевого процесса после лечения первичной опухоли, почти у половины (47,4%) были диагностированы микрометастазы в костный мозг. Срок безрецидивного периода в группе больных без опухолевого поражения костного мозга составил 31,7 мес. ($12,9 \div 50,5$), а в

группе с микрометастазами – 50,4 мес. (17,2÷83,7) ($p=0,354$). В структуре метастазирования у пациенток без микрометастазов в костный мозг метастазы в кости диагностировались практически у половины больных (45%), в то время как в группе с микрометастазами поражение скелета встречалось более чем у 2/3 пациенток (76,5%). Обращает на себя внимание тот факт, что микрометастазы в костный мозг были диагностированы у 4 из 15 больных с не костными метастазами

(26,7%). Наиболее редко (в 2 случаях из 19) метастазы в костный мозг выявлялись у больных с местнораспространенным раком молочной железы, что входит в противоречие с имеющимися литературными данными.

В процессе нашей работы мы попытались выяснить влияют ли микрометастазы на функцию костного мозга. В этих целях был проведен анализ периферической крови у больных, включенных в исследование (табл. 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у больных с наличием и отсутствием микрометастазов в костный мозг

Показатель	Всего (n=50)	КМ- (n=31)	КМ+ (n=19)	p
Гемоглобин, г/л:				0,047
• норма	39	27 (69,2%)	12 (30,8%)	
• анемия	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
Лейкоциты, тыс.:				0,564
• норма	39	25 (64,1 %)	14 (35,9%)	
• лейкопения	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Тромбоциты, тыс.				0,065
• норма	2	2 (100%)	0	
• тромбоцитопения	48	29 (60,4%)	19 (39,6%)	
СОЭ, мм/час:				<0,001
• <30	22	20 (90,9%)	2 (9,1%)	
• ≥30-39	28	11 (39,3%)	17 (60,7%)	

Примечание: КМ- – больные без микрометастазов в костный мозг,
КМ+ – больные с микрометастазами в костный мозг.

Как видно из представленных данных, метастатическое поражение костного мозга сопровождалось подавлением красного ростка кроветворения ($p<0,05$) и не влияло на гранулоцитарный и тромбоцитарный ростки, что подтверждают показатели гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Анемия в группе микрометастазов встречалась почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Обращает на се-

бя внимание высокодостоверное увеличение СОЭ в группе больных с микрометастазами в костный мозг ($p<0,001$). Средний показатель СОЭ в группе больных без микрометастазов в костный мозг составил 23,5 мм/час (17,5÷29,5), в то время как в группе с метастатическим поражением костного мозга этот показатель достигал 51,7 мм/час (44,2÷59,2) ($p<0,001$).

Выводы

1. Микрометастазы в костный мозг у больных РМЖ встречаются достаточно часто (38%). При метастатическом поражении скелета вероятность опухолевого поражения костного мозга возрастает до 59,1%.

2. Наиболее информативными в плане определения оккультных метастазов в костный мозг являются иммуноцитохимический (63,2%) и гистологический (57,9%) методы. Таким образом, чтобы максимально повысить вероятность диагностики метастазов в костный мозг, целесообразно одновременно пользоваться этими двумя методами.

3. Несмотря на то, что микрометастазы в костный мозг не имеют каких-либо клинических проявлений, в общем анализе крови зарегистрированы статистически достоверные ускорение СОЭ и снижение уровня гемоглобина. Таким образом, можно считать, что именно эти показатели являются наиболее чувствительными, а соответственно и наиболее настораживающими у больных с подозрением на опухолевое поражение костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М. «Естественная история» рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология: Избранные лекции / Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. - СПб., 2004. - С.27.
2. Рак молочной железы. Микрометастазы в костный мозг / О.В. Крохина, В.П. Лептягин, Н.Н. Тупицын и др. // Вестн. Рос.

- онкологического научного центра. - 2002. - №3. - С.15-20.
3. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer / S. Braun, K. Pantel, P. Müller et al. // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol.342. - P.525-533.
4. Detection of micrometases in patients with primary breast cancer / H.W. Redding, R.C. Coombes, P. Monaghan et al. // Lancet. - 1983. - Vol.321. - P.1271-1274.
5. Funke I. Meta-Analyses of Studies on Bone Marrow Micrometastases: An Independent Prognostic Impact Remains to Be Substantiated / I. Funke, W. Schraut // J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol.16. - P.557-566.
6. Micrometastatic cancer cells in bone marrow: in vitro detection with anti-cytokeratin and in vivo labeling with anti-17-1A monoclonal antibodies / G. Schlimok, I. Funke, B. Holzmann et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1987. - Vol.84. - P.8672-8676.
7. Reichman B.S. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases / B.S. Reichman, M.P. Osborne. - Philadelphia, 1998. - Section XXI, ch. 70. - P.1299-1302.
8. Ridell B. Incidence and histopathology of metastases of mammary carcinoma in biopsies from the posterior iliac crest / B. Ridell, K. Landys // Cancer. - 1979. - Vol.44. - P.1782-1788.
9. The presence of tumor cells in bone marrow at the time of first recurrence of breast cancer / K. Kamby, B. Guldhammer, I. Vejborg et al. // Cancer. - 1987. - Vol.60. - P.1306-1312.
10. Unal E., Camlibel M., Person R. et al. // J. Exp. Clin. Cancer Res. - 1994. - Vol.13. - P.165-168.

MICROMETASTASISES IN AN BONE MARROW FOR AN ILL OF A MAMMA CARCINOMA

V.V. Rodionov, G.A. Novikov, S.V. Petrov

The bone marrow for 50 ill of a mamma carcinoma is researched for revealing micrometastases. The micrometastases are revealed for 38 % patients. The most informative methods are immunocytochemical and histological. In general analysis of a blood are registered statistically authentic acceleration ESR and decrease of a level of a hemoglobin.