

Д.С. Осинський¹, С.П. Осинський²¹Київський міський клінічний онкологічний центр²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Дисеміновані пухлинні клітини у кістковому мозку хворих на рак шлунка: зв'язок з гіпоксією первинної пухлини та з виживаністю пацієнтів

Встановлено, що у кістковому мозку 51,4% хворих на рак шлунка категорії M_0 наявні дисеміновані пухлинні клітини (ДПК), присутність яких корелює з рівнем гіпоксії у пухлині. Загальна виживаність хворих категорії M_0 із ДПК у кістковому мозку, які отримали тільки хірургічне лікування, значно нижча, ніж хворих без ДПК. Пошук ДПК у хворих на рак шлунка може бути важливим показником призначення індивідуального лікування, особливо для хворих категорії M_0 .

Ключові слова: рак шлунка, гіпоксія пухлини, дисеміновані пухлинні клітини, перебіг захворювання.

Вступ

Рак шлунка (РШ) — одне з найпоширеніших злоякісних новоутворень у світі, що займає у країнах Європи 5-те місце після раку легені, раку передміхурової залози, колоректального раку і раку сечового міхура у чоловіків та раку грудної залози, колоректального раку, раку легені та раку тіла матки у жінок. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2012 р. діагностовано понад 900 тис. нових випадків РШ, при цьому 70% випадків відзначали у країнах, що розвиваються (World Health Organization, GLOBOCAN 2012). Зазначимо, що ця патологія займає 2-ге місце серед причин смерті від злоякісних новоутворень. Спостерігається достовірна невідповідність між захворюваністю і виживаністю у країнах Сходу та Заходу. Так, 5-річна виживаність у світі серед хворих на резектабельний РШ не перевищує 20%, тоді як у Японії сягає 70%. Така ситуація, скоріше за все, пов'язана із наявністю в цій країні програм скринінгу, що дозволяє виявляти більше випадків цього захворювання, особливо у ранні стадії його розвитку. Протилежну ситуацію спостерігають в інших країнах, зокрема у США, де РШ діагностують частіше у пізніх стадіях, а програми скринінгу належним чином не поширені (Kagimi P. et al., 2014).

Успіхи в отриманні задовільних результатів виживаності хворих також залежать від частоти застосування препаратів другої лінії хіміотерапії в країнах Сходу, зокрема іринотекану і таксанів, порівняно з країнами Заходу (Hsu C. et al., 2012; Kim R. et al., 2013).

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, в 2012 р. виявлено 11 078 хворих на РШ, захворюваність при цьому становила 24,4 на 100 тис. населення (Федоренко З.П. та співавт., 2014). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в Україні середчоловіків РШ зайняв 4-те місце після раку легені, раку

шкіри та раку передміхурової залози, у жінок — 7-ме місце після раку грудної залози, раку шкіри, раку тіла матки, раку товстого кишечника та прямої кишки, раку шийки матки. Померли від цього захворювання 8662 хворих, смертність становила 19,1 на 100 тис. населення. У структурі смертності від злоякісних новоутворень у чоловіків та жінок РШ посів 2-ге місце, при цьому не прожили 1 року 61,3% пацієнтів із числа вперше захворілих. Виявлення РШ у I–II стадії, згідно з класифікацією TNM, не перевищувало 40%.

Незважаючи на певний арсенал сучасних хіміотерапевтичних засобів, результати лікування хворих на РШ залишаються незадовільними, що спричинено об'єктивними труднощами у діагностиці та прогнозуванні відповіді пухлини на застосовану терапію, розвитком віддалених метастазів. Відзначимо, що підбір хворих для проведення ад'ювантної терапії, яка має запобігти розвитку метастазів, сьогодні базується на статистичному ризику метастазування без чіткого знання щодо «виходу» пухлинних клітин із первинного новоутворення та їх «осідання» у віддалених органах. Ця невизначеність призводить у деяких випадках до «гіперлікування» хворих цитостатиками, які по суті є токсичними агентами, що викликають тяжкі побічні ефекти.

Відомо, що при виявленні метастазів шанси суттєвого підвищення тривалості життя хворих знижуються з 90% до приблизно 5% на фоні обмеження варіантів лікування. У чималій кількості хворих (біля 20–30%), зокрема з пухлинами грудної залози, шлунка, передміхурової залози, які піддаються хірургічному втручанню у ранні стадії захворювання та в яких не діагностують регіонарні або віддалені метастази після видалення первинної пухлини, протягом наступних 5–10 років утворюються метастази (Kienle Z.P., Koch M., 2001; Weitz J., Herfarth Ch., 2001; Pantel K. et al., 2009). Таким чином, навіть радикальна хі-

рургічна операція не завжди забезпечує очікувані віддалені результати.

Невдачі радикального хірургічного втручання у вигляді пізнього «метастатичного рецидиву» зумовлені, головним чином, феноменом, що описаний як рання дисемінація пухлинних клітин, яка часто наявна ще до виконання хірургічної операції, що зумовлено певною мірою виходом пухлинних клітин із первинного вузла, пов'язаним з ангиогенезом новоутворення, його розмірами, проліферативним потенціалом та судинною інвазією. Більшість таких пухлинних клітин елімінується у першому капілярному ложі, лімфатичних вузлах, насамперед «сторожових», легенях та печінці і не перетворюються на істинні макроскопічні метастази. Лише менша частина цих клітин «затримується» у вторинному капілярному ложі та з часом дає початок формуванню метастазів. Встановлено, що пухлинні клітини можуть виходити з пухлинного вузла, що росте, зі швидкістю, яка становить від кількох тисяч до кількох мільйонів клітин на день на 1 г тканини (Butler T.P., Gullipio P.M., 1975). У 2002 р. висловлено припущення, що схильність до метастазування з'являється у пухлинних клітин рано, ще під час формування та розвитку первинної пухлини (Bernards R., Weinberg R.A., 2002).

Пухлинні клітини після виходу з пухлинного вузла залишаються в основному у кістковому мозку (КМ) та зберігають потенціал перетворення у справжні метастази. Цей факт не можна вважати несподіваним, оскільки добре кровопостачання КМ, розвинена мережа капілярів та синусів, насиченість клітинними елементами, особливості мікрооточення є оптимальними умовами для осідання пухлинних клітин у КМ та подальшого розвитку метастазів.

Пухлинні клітини у КМ можна ідентифікувати за допомогою чутливих та специфічних технологій, таких як імуноцитохімічний метод із використанням моноклональних антитіл, методів проточної цитофлуоримет-

трії, молекулярного аналізу, імуномагнітно-го збагачення.

Про наявність пухлинних клітин у КМ хворих із різними формами пухлин вперше повідомив С. Reich (1935), що пізніше підтверджено низкою дослідників (Sandberg A.A. et al., 1958). Діагностикою метастазів раку у КМ займалися вітчизняні онкологи І.Т. Шевченко, Г.А. Дашгянц (1967), а також Д.Ф. Глузман (1975), який застосував ензимо-цитохімічні методи для виявлення ракових клітин у КМ. У сучасних дослідженнях відзначають, що у 25–60% хворих із категорією M_0 у КМ наявні пухлинні клітини, або, як їх називають, дисеміновані пухлинні клітини (ДПК) (Athanasiadou P., Grapsa D., 2008; Riethdorf S., Pantel K., 2009; Janni W. et al., 2011; Bork U. et al., 2014; Leong S.P. et al., 2014).

Зазначимо, що як ДПК у КМ, так і циркулюючі пухлинні клітини (ЦПК) у периферичній крові рекомендовано віднести до категорії так званої мінімальної залишкової хвороби — МЗХ (англ. minimal residual disease — MRD). МЗХ означає наявність пухлинних клітин, які не можуть бути виявлені на основі застосування рутинних діагностичних методів, що використовують для визначення стадії пухлинного процесу в онкологічних хворих після хірургічного видалення первинної пухлини (Pantel K. et al., 2008).

Концепція виявлення мікротастазів у КМ хворих із солідними пухлинами введена в клінічну онкологію понад 25 років тому (Dearnaley D.P. et al., 1981; Pantel K. et al., 2008). Продемонстровано, що, незважаючи на повне видалення первинної пухлини, у хворих на рак грудної залози залишається ризик появи метастазів, що зумовлено наявністю прихованих пухлинних клітин у КМ. Слід підкреслити, що КМ відіграє найбільш значну роль серед віддалених органів як орган-індикатор розвитку МЗХ. КМ є також загальним «хомінг»-органом для ДПК, які виходять з епітеліальних пухлин різної локалізації, насамперед таких, як новоутворення грудної залози, легені, передміхурової залози, товстого кишечника. ДПК, або їх кластери, які отримали назву мікротастазів, включені до системи TNM 6-ї редакції (2002) та зашишені у 7-й редакції (2009), отримавши такі позначки за категорією pM: ізольовані пухлинні клітини, виявлені у КМ за допомогою морфологічної техніки, — $M_0(i+)$ та за допомогою неморфологічних, іншими словами — молекулярних методів — $M_0(moi+)$. Фактично ці клітини є ізольованими (циркулюючими) або дисемінованими, залежно від їх наявності у крові або у КМ, і характеризують собою МЗХ.

Висловлено думку, що виявлення ДПК у КМ має низку переваг перед виявленням ЦПК у крові щодо прогностичного значення, насамперед тому, що у КМ як «хомінг»-органі пухлинні клітини можуть знаходитися невизначено тривалий термін. Водночас аналіз крові на наявність пухлинних клітин дозволяє зробити лише своєрідний «миттєвий знімок», що фіксує присутність ЦПК.

Хоча клінічне значення мікротастазів при різних формах пухлин ще не до кінця

встановлено, наявність ДПК в цілому асоціюється із несприятливим прогнозом. Метастатичні клітини можуть залишатися «сплячими» протягом невизначеного часу та отримувати здібність до проліферації після різного за тривалістю періоду спокою завдяки факторам, природа яких доки повністю не розкрита. Ад'ювантна хіміотерапія, яку призначають з метою елімінації мікротастазів, часто неефективна стосовно гальмування їх росту. Клітини мікротастазів резистентні тому, що часто вони не є активно проліферуючими, або ж захищені завдяки взаємодії з факторами мікрооточення в вогнищі метастазування.

Перша публікація щодо ДПК у хворих на РШ з'явилась у 1991 р., коли показано наявність ДПК у КМ 30% хворих на РШ без явних віддалених метастазів (Schlimok G. et al., 1991). У подальших дослідженнях підтверджено ці дані та сфокусовано увагу на методах виявлення ДПК та оцінці їх клінічної значущості. Зокрема показано, що наявність ДПК негативно впливає на перебіг процесу (Jauch K.W. et al., 1996; Maehara Y. et al., 1998; Macadam R. et al., 2003). Р. Kolodziejchuk та співавтори (2007) показали, що частота виявлення ДПК значно нижча після хіміотерапії, але наявність ДПК істотно не впливає на перебіг захворювання. Водночас автори запропонували продовжити вивчення ролі ДПК у хворих на РШ у багатоцентричних дослідженнях. Опубліковано результати робіт, в яких показана відсутність клінічного значення ДПК при РШ (de Manzoni G. et al., 2002; Fujita Y. et al., 2006; Oki E. et al., 2007). Результати ретельного огляду F.C. Bidard та співавторів (2012) свідчать, що проблема ДПК у хворих на РШ важлива і потребує вирішення з метою підвищення ефективності лікування.

Відомо, що гіпоксія пухлини — найбільш характерна ознака злоякісного росту, яку розглядають як ключовий фактор пухлинної прогресії (Tatum J.L. et al., 2006; Vaupel P., Meyer A., 2007; Осинский С.П., Ваупель П., 2009). У багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях чітко доведено, що гіпоксія індукуює експресію цілої низки сигнальних шляхів, які забезпечують виживання пухлинних клітин за умов несприятливого мікрооточення, зокрема нестачі кисню, та злоякісну прогресію, в тому числі віддалене метастазування (Semenza G., 2013; Walsh J.C. et al., 2014). Прямі дані, насамперед клінічні, щодо зв'язку між рівнем гіпоксії первинної пухлини та наявністю ДПК у КМ у літературі практично відсутні (Bubnovskaya L. et al., 2014).

Мета роботи — встановити асоціацію між наявністю ДПК у КМ пацієнтів із РШ та рівнем гіпоксії у тканині РШ та проаналізувати її вплив на перебіг захворювання.

Об'єкт і методи дослідження

До дослідження залучено 89 пацієнтів із первинним РШ (70 хворих категорії M_0 та 19 — категорії M_1), які проходили лікування у Київському міському клінічному онкологічному центрі у 2008–2013 рр. та не отримували передопераційної терапії. Зразки видаленої під час операції пух-

лини миттєво занурювали в рідкий азот для подальшого дослідження методом ЯМР-спектроскопії (визначення рівня гіпоксії у пухлині). Аспірат КМ отримували зі стерильної кістки перед операцією для виявлення пухлинних клітин імуноцитохімічним методом. Стадію захворювання визначали відповідно до номенклатури UICC (Sobin L.H., Wittekind C. (Eds), 2002) та гістологічну класифікацію пухлини — згідно з рекомендаціями ВООЗ (Fenoglio-Preiser C. et al., 2000). Усі хворі поінформовані про дослідження та дали письмову згоду на використання операційного матеріалу. Дослідження узгоджено з Комісією з біоетики Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України та Київським міським клінічним онкологічним центром.

Виявлення пухлинних клітин у КМ

2,0–3,0 мл аспірата КМ зі стерильної кістки отримували перед операцією з подальшою обробкою відповідно протоколу виявлення ДПК у КМ. Пухлинні клітини у цитоспінюваних препаратах КМ визначали імуноцитохімічним методом за допомогою антитіл до панцитокератинів (clone AE₁/AE₂, «Dako Cytomation», Німеччина). Кожен аналіз мав негативний контроль: фарбування цитоспіну неспецифічним IgG₁ (clone MOPC 21, «Sigma»). Кількість цитокератин-позитивних (ЦК+) клітин, тобто ДПК, рахували на 10⁶ мононуклеарів КМ. Зразки КМ визначали, як «позитивні», якщо ≥ 1 ЦК+ клітин реєстрували на 10⁶ мононуклеарів КМ (досліджували 6–12 цитоспінів від кожного зразка КМ).

31P ЯМР-спектроскопія

Рівень гіпоксії пухлини оцінено за допомогою 31P ЯМР-спектроскопії перхлорних екстрактів пухлини ЯМР-спектрометром «Bruker 400 MHz» («Widobore Ultrashield», «AV-400 Electronics», Німеччина) при 161,976 МГц. Тринатрієва сіль метиллендифосфонієвої кислоти («Sigs», США) слугувала за внутрішній стандарт. Деталі методу та оцінки наведені у роботах Л.М. Бубновської та співавторів (2009; 2010).

Статистичний аналіз

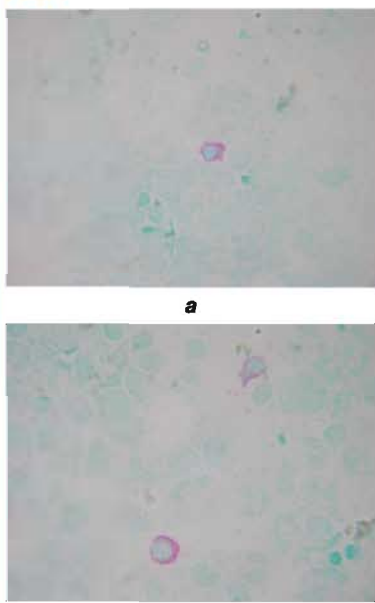
Статистичний аналіз виконаний за допомогою пакетів прикладних програм «NCSS 2000/PASS 2000» та «Prism» версії 4.3. Різницю між показниками оцінювали з використанням t-критерію Стюдента, кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) та Спірмана (rho), прогностичне значення показників оцінювали за допомогою пропорційної моделі Cox з використанням χ^2 -тесту, коефіцієнту ризику (Hazard ratio — HR) та коефіцієнту вірогідності (Odds ratio — OR). Вживаність хворих визначали за методом Kaplan — Meier, розбіжності між кривими виживаності аналізували за допомогою тесту log-rank. Статистична значимість прийнята при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Наявність ДПК у КМ встановлено у 57,3% обстежених. Середня кількість ДПК становила $5,5 \pm 1,0/10^6$ мононуклеарів КМ (рис. 1а, б). У КМ хворих категорії M_0 ДПК

виявлені у 51,4% випадків (середня кількість ДПК $6,5 \pm 2,4$ на 10^6 мононуклеарів), у пацієнтів категорії M_1 — у 78,9% випадків ($8,0 \pm 2,0$ ДПК на 10^6 мононуклеарів). Не виявлено зв'язку між ДПК у КМ та клініко-патологічними характеристиками процесу. Водночас виявлена асоціація між наявністю ДПК у КМ та рівнем гіпоксії у первинній пухлині. Рівень гіпоксії оцінювали за величиною співвідношення РМЕ/Рі, отриманого методом ЯМР-спектроскопії у пухлинній тканині (Бубновська Л.М. та співавт., 2009). Гіпоксія визнана як сильна та середня при значенні РМЕ/Рі $< 1,4$ та як помірна і слабка — при РМЕ/Рі $> 1,4$. Сильна та середня гіпоксія мала місце у 75% пухлин у хворих, у КМ яких були присутні ДПК, тоді як помірна і слабка — лише у 32,2% пухлин у пацієнтів із ДПК ($p < 0,01$) (таблиця).

Рис. 1



КМ, цитоспінний препарат, фарбування на панцитокератини, $\times 1000$ (а — хворий Б.С.І.; б — хворий А.С.І.)

Таблиця ДПК у КМ та рівень гіпоксії в первинній пухлині (РШ) (% хворих)

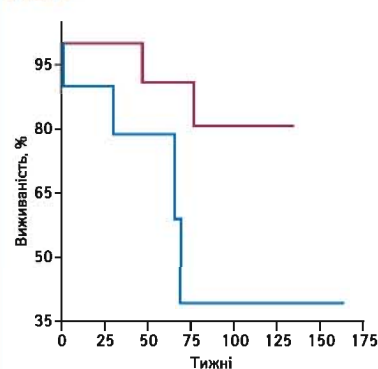
| ДПК | Рівень гіпоксії | |
|----------|-----------------|----------------|
| | Сильна/середня | Помірна/слабка |
| Присутні | 75 | 32,2 |
| Відсутні | 25 | 67,8 |

Також визначено, що вірогідність появи пухлинних клітин у КМ хворих категорії M_0 зростає в 11,4 раза (OR 11,4; 95% довірчий інтервал 2,71–47,89; $\chi^2 = 12,3$; $p < 0,001$), якщо пухлина характеризується сильною та середньою гіпоксією. Ці дані чітко вказують на тісний зв'язок між гіпоксією первинної пухлини та наявністю ДПК у КМ. Особливо важливим є встановлення прогностичного значення рівня гіпоксії в оцінці появи ДПК у КМ: при сильній/середній гіпоксії в пухлині можна очікувати наявності пухлинних клітин у КМ. Якщо ці дані можуть бути отримані у короткий термін після операції, навіть радикальної, можна вважати доцільним обстеження КМ на ДПК з метою оцінки тактики ведення такого хворого, включаючи лікування.

Загальна виживаність хворих із/без наявності пухлинних клітин у КМ

Загальна виживаність хворих категорії M_0 з наявністю ДПК у КМ виявилася нижчою, ніж у хворих із категорією M_0 без ДПК ($p = 0,0497$) (рис. 2). Зазначимо, що в обох групах пацієнти отримали лише хірургічне втручання, яке проведено згідно з клінічною характеристикою процесу. Водночас виявлення ДПК у КМ вказує на можливу необхідність проведення у цих хворих ад'ювантної хіміотерапії, тобто корекції стандартної терапії, що могло б поліпшити результати лікування. Є певні підстави припустити, що пошук ДПК у КМ може стати облігатною діагностичною процедурою перед вирішенням питання щодо тактики лікування, особливо у хворих категорії M_0 . Важливо відзначити у цьому контексті, що при аналізі загальної виживаності для всіх хворих, тобто з категоріями M_0 та M_1 , різниця була статистично недостовірною ($p > 0,05$).

Рис. 2



Криві загальної виживаності хворих на РШ як функція наявності ДПК у КМ (червона лінія — ДПК-; синя лінія — ДПК+; оцінка за Kaplan — Meier; $p < 0,0497$). Проаналізовано дані хворих категорії M_0 , які отримали лише хірургічне лікування

Загалом 26 (29,2%) пацієнтів померли від основного захворювання. З них 20 (76,9%) мали ДПК у КМ. Із 20 хворих з ДПК у КМ у 8 (40,0%) діагностована категорія M_0 . Зазначимо, що із 26 померлих 13 (50,0%) отримували ад'ювантну хіміотерапію згідно з відповідними стандартами і 10 (38,5%) мали ДПК у КМ, при цьому в 4 (40,0%) з них була категорія M_0 . Тривалість життя хворих категорії M_0 та з наявністю ДПК у КМ була значно менша порівняно з такою хворих із категорією M_0 та без ДПК: 22,5 проти 39,5 міс ($p < 0,05$). Тривалість життя усіх хворих (із категоріями M_0 та M_1) була майже однакова (24,9 та 22,2 міс відповідно) незалежно від наявності ДПК у КМ. Це пояснюється нівелюванням наявності віддалених метастазів на перебіг пухлинного процесу та підкреслює важливість проблеми ДПК саме для хворих категорії M_0 , яких розглядають з інших позицій тактики лікування.

Також встановлено, що у хворих категорії M_0 з наявністю ДПК у КМ, які отримували лише операційне втручання, ризик несприятливого перебігу захворювання підвищувався у 2 рази (HR=2,0; 95% довір-

чий інтервал 0,98–5,76; $p < 0,05$). Ці дані можуть вказувати на необхідність додаткового діагностичного обстеження хворих категорії M_0 , що встановлено звичайними методами, тому що у КМ певної кількості цих хворих можуть бути наявні ДПК і вони, можливо, потребують післяопераційної хіміотерапії.

Підсумовуючи вищевказані дані щодо досліджень проблеми ДПК, підкреслимо, що важливо акцентувати увагу на необхідності розвитку фундаментальних робіт із проблеми ДПК та ЦПК, тому що роль первинної пухлини та самих пухлинних клітин, що її «полишають» і спрямовуються до КМ та інших тканин і органів, у розвитку рецидивів і метастазів все ще не з'ясована. Важливим є пошук зв'язку особливостей біології первинної пухлини з появою ДПК, дослідження взаємодії «клітини пухлини — клітини стромы» з особливим акцентом на вивченні факторів мікрооточення пухлинних клітин як метаболічного, так і стромального, які значною мірою контролюють «вихід» пухлинних клітин із первинного вогнища, дослідження реакції організму на цю взаємодію та пошук методів управління цією взаємодією, а також створення методів контролю балансу «пухлина — організм» та реєстрації його порушень із метою корекції.

Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у КМ 51,4% хворих на РШ, у яких діагностована категорія M_0 , наявні пухлинні клітини. Наявність ДПК корелює з рівнем гіпоксії первинної пухлини: чим вищий рівень гіпоксії, тим вірогідніша наявність ДПК у КМ. Загальна виживаність хворих без діагностованих віддалених метастазів (категорія M_0) з наявними ДПК у КМ значно гірша, ніж така у пацієнтів без ДПК. Зазначимо, що всі ці хворі отримували лише оперативне втручання. Визначення ДПК у хворих на РШ може бути важливим показником для призначення індивідуального лікування, особливо для хворих категорії M_0 . Водночас необхідно враховувати й інші фактори, що характеризують як пухлину, так і організм хворого в цілому.

Список використаної літератури

- Бубновська Л.М., Ковельська А.В., Болдескул І.Є. та ін. (2009) Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка та перебіг захворювання. *Онкологія*, 11(1): 39–45.
- Бубновська Л.М., Ковельська А.В., Болдескул І.Є. та ін. (2010) Прогностичне значення метаболічних співвідношень у тканині раку шлунка людини, визначених ЯМР-спектроскопією перхлорних екстрактів Променева діагностика, променева терапія, 1: 13–22.
- Глузман Д.Ф. (1975) Цитохимия гемопозитических клеток и вопросы ранней и дифференциальной диагностики различных форм лейкозов и метастазов в костный мозг и лимфатические узлы. В кн.: Механизмы лейкогенеза, Киев, с. 185–218.
- Осинский С.П., Ваупель П.Ю. (2009) Микрофизиология опухолей. *Наукова думка*, Киев, 254 с.
- Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2014) Рак в Україні, 2012–2013.

Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 15: 26–27.

Шевченко И.Т., Даштаєнц Г.А. (1967) Метастатические опухоли костей. Здоров'я, Киев, 203 с.

Athanassiadou P., Grapsa D. (2008) Bone marrow micrometastases in different solid tumors: pathogenesis and importance. *Surg. Oncol.*, 17: 153–164.

Bernards R., Weinberg R.A. (2002) Metastasis genes: a progression puzzle. *Nature*, 418: 823–824.

Bidard F.C., Ferrand F.R., Huguet F. et al. (2012) Disseminated and circulating tumor cells in gastrointestinal oncology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 82(2): 103–115.

Bork U., Grützmann R., Rahbari N.N. et al. (2014) Prognostic relevance of minimal residual disease in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 20(30): 10296–10304.

Bubnovskaya L., Kovelskaya A., Gumenyuk L. et al. (2014) Disseminated tumor cells in bone marrow of gastric cancer patients: correlation with tumor hypoxia and clinical relevance. *J. Oncol.*, 2014: 582140.

Butler T.P., Gullino P.M. (1975) Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma. *Cancer Res.*, 35: 512–516.

de Manzoni G., Pelosi G., Pavanel F. et al. (2002) The presence of bone marrow cytokeratin-immunoreactive cells does not predict outcome in gastric cancer patients. *Br. J. Cancer.*, 86: 1047–1051.

Dearnaley D.P., Sloane J.P., Ormerod M.G. et al. (1981) Increased detection of mammary carcinoma cells in marrow smears using antisera to epithelial membrane antigen. *Br. J. Cancer.*, 44: 85–90.

Fenoglio-Preiser C., Carneiro F., Correa P. (2000) Gastric carcinoma, in World Health Organization Classification of Tumors. *Tumours of the Stomach*. S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen (Eds.), 3(3): 3952.

Fujita Y., Terashima M., Hoshino Y. et al. (2006) Detection of cancer cells disseminated in bone marrow using real-time quantitative RT-PCR of CEA, CK19, and CD20 mRNA in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 9(4): 308–314.

Hsu C., Shen Y.C., Cheng C.C. et al. (2012) Geographic difference in safety and efficacy of systemic chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal carcinoma: a meta-analysis and meta-regression. *Gastric Cancer*, 16(1): 111–113.

Janni W., Vogl F.D., Wiedswang G. et al. (2011) Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse — a European pooled analysis. *Clin. Cancer Res.*, 17(9): 2967–2976.

Jauch K.W., Heiss M.M., Gruetzner U. et al. (1996) Prognostic significance of bone marrow micrometastases in patients with gastric cancer. *J. Clin. Oncol.*, 14: 1810–1817.

Kang Y., Pantel K. (2013) Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell*, 23(5): 573–581.

Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. et al. (2014) Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Can. Epid. Biom. Prev.*, 23(5): 700–713.

Kienle Z.P., Koch M. (2001) Minimal residual disease in gastrointestinal cancer. *Sem. Surg. Oncol.*, 20(4): 282–293.

Kim R., Tan A., Choi M., El-Rayes B.F. (2013) Geographic differences in approach to advanced gastric cancer: Is there a standard approach? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 88(2): 416–426.

Kolodziejczyk P., Pituch-Noworolska A., Drabik G. et al. (2007) The effects of preoperative chemotherapy of isolated tumor cells in the blood and bone marrow of gastric cancer patients. *Br. J. Cancer.*, 97: 589–592.

Leong S.P., Tseng W.W. (2014) Micrometastatic cancer cells in lymph nodes, bone marrow, and blood: Clinical significance and biologic implications. *CA Cancer. J. Clin.*, 64(3): 195–206.

Macadam R., Sarela A., Wilson J. et al. (2003) Bone marrow micrometastases predict early post-operative recurrence following surgical resection of oesophageal and gastric carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 29: 450–454.

Maehara Y., Hasuda S., Abe T. et al. (1998) Tumor angiogenesis and micrometastasis in bone marrow of patients with early gastric cancer. *Clin. Cancer Res.*, 4: 2129–2134.

Oki E., Kakeji Y., Baba H. et al. (2007) Clinical significance of cytokeratin positive cells in bone marrow of gastric cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 133: 995–1000.

Pantel K., Alix-Panabières C., Riethdorf S. (2009) Cancer micrometastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 6(6): 339–351.

Pantel K., Brakenhoff R.H., Brandt B. (2008) Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminated tumor cells. *Nat. Rev. Cancer*, 8: 329–340.

Reich C. (1935) A study of the diagnostic value of sternal puncture in clinical hematology. *Am. J. Med. Sci.*, 189: 515–520.

Riethdorf S., Pantel K. (2009) Clinical relevance and current challenges of research on disseminated tumor cells in cancer patients. *Breast Cancer Res.*, 11(Suppl. 3): S10.

Sandberg A.A., Moore G.E., Crosswhite L.H., Schubarg J.R. (1958) The frequency of tumor cells in the bone marrow and blood. *Cancer*, 11: 1180–1186.

Schlimok G., Funke I., Pantel K. et al. (1991) Micrometastatic tumour cells in bone marrow of patients with gastric cancer: methodological aspects of detection and prognostic significance. *Eur. J. Cancer.*, 27(11): 1461–1465.

Semenza G.L. (2013) Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis. *Oncogene*, 32: 4057–4063.

Sobin L.H., Wittekind C. (Eds.) (2002) International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. Wiley-Liss, New York, 6th edition.

Tatum J.L., Kelloff G.J., Gillies R.J. et al. (2006) Hypoxia: importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int. J. Radiat. Biol.*, 82: 699–757.

Vaupel P., Mayer A. (2007) Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.*, 26: 225–239.

Walsh J.C., Lebedev A., Aten E. et al. (2014) The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.*, 21: 1516–1554.

Weitz J., Herfarth Ch. (2001) Surgical strategies and minimal residual disease detection. *Semin. Surg. Oncol.*, 20: 329–333.

World Health Organization (2012) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence? Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC, France, Lyon.

Диссеміновані клітини пухлини в кістковій мозку хворих на рак шлунка: зв'язок з гіпоксією первинної пухлини та виживаністю пацієнтів

Д.С. Осинський, С.П. Осинський

Резюме. Установлено, що в кістковій мозку 51,4% хворих на рак шлунка категорії M_0 присутні диссеміновані клітини пухлини (ДПК), наявність яких корелює з рівнем гіпоксії в пухлині. Загальна виживаність хворих категорії M_0 з ДПК в кістковій мозку, отримавших тільки оперативне лікування, значно нижче, ніж у хворих без ДПК. Пошук ДПК у хворих на рак шлунка може бути важливим показником призначення індивідуального лікування, особливо для хворих категорії M_0 .

Ключові слова: рак шлунка, гіпоксія пухлини, диссеміновані клітини пухлини, перебіг захворювання.

Disseminated tumor cells in bone marrow of gastric cancer patients: association with hypoxia in the primary tumor and survival

D.S. Osinsky, S.P. Osinsky

Summary. It was found that 51.4% of patients with gastric cancer with M_0 category have disseminated tumor cells (DTC) in bone marrow. Appearance of DTC is correlated with the level of tumor hypoxia. Overall survival of patients with M_0 category and DTC in bone marrow who have been treated by surgery alone, was significantly poorer than that in the same patients but without DTC. Detection of DTC in gastric cancer patients may be considered as relevant indicator for the recommendation of individualized treatment, especially for patients with M_0 category.

Key words: gastric cancer, tumor hypoxia, disseminated tumor cells, course of the disease.

Адреса для листування:

Дмитро Сергійович Осинський
03115, Київ, вул. Верховинна, 69
Київський міський клінічний
онкологічний центр
E-mail: dosinsky@ukr.net

Одержано 18.11.2014