

СУЧАСНІ ЗАСОБИ СУПРОВОДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Шалімов С.О., Литвиненко О.О., Сівкович С.О., Калюта О.М.

РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ КЛІТИН У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Інститут онкології АМН України, м. Київ

РОЛЬ ВИЯВЛЕННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ КЛІТИН У КІСТКОВОМУ МОЗКУ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – Проаналізовані дані літератури із виявлення мікрометастазів у кістковому мозку хворих на рак молочної та власні результати дослідження. Виявлено у 60 % обстежених хворих мікрометастази у кістковому мозку. Цим хворим проводилось 2-3 курси поліхіміотерапії за схемою CMF. Далі проводили повторне дослідження кісткового мозку. У 4 хворих атипичних клітин при повторному дослідженні виявлено не було. В інших пацієнтів відзначалося зниження кількості метастатичних клітин до 1-2 %.

РОЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Проанализированы данные литературы по определению микрометастазов в костном мозге больных раком молочной и собственными результатами исследования. Выявлено у 60 % обследованных больных микрометастазы в костном мозге. Этим больным проводилось 2-3 курса полихимиотерапии по схеме CMF. Дальше проводили повторное исследование костного мозга. У 4 больных атипичных клеток при повторном исследовании не выявлено. У других пациентов отмечалось снижение количества метастатических клеток до 1-2 %.

SIGNIFICANCE OF DETECTION OF METASTATIC CELLS IN BONE MARROW OF BREAST CANCER PATIENTS – Analysis of data from literature on detection of micrometastases in bone marrow of breast cancer as well as own findings was undertaken. Micrometastases to bone marrow of examined patients were found in 60% of the examined patients. These patients received 2-3 cycles of polychemotherapy on CMF schedule. Then we performed examination of bone marrow. During following study atypical cells were not found in 4 patients, in other patients decrease of amount of metastatic cells occurred.

Ключові слова: метастатичні клітини, кістковий мозок, рак молочної залози.

Ключевые слова: метастатические клетки, костный мозг, рак молочной железы.

Key words: metastatic cells, bone marrow, breast cancer.

ВСТУП Все більше уваги у світі приділяється ранній діагностиці віддалених метастазів у кістковий мозок, що визначає стадію захворювання, тактику лікування та прогноз.

Встановлено, що при раці молочної залози в 35 % хворих без будь-яких клінічних ознак наявності дистальних метастазів при первинному огляді вже визначаються дисеміновані пухлинні клітини в аспіраційному матеріалі кісткового мозку. Багато міжнародних досліджень встановили значне прогностичне значення дисемінованих пухлинних клітин. Хворі з пухлинними клітинами в кістковому мозку мають гірший прогноз, ніж хворі без них. Навіть при тих злоякісних захворюваннях, коли кісткова система не є основною локалізацією дистальних метастазів, наприклад, при раці яєчників, наявність ракових клітин у кістковому мозку корелює з поганим прогнозом. Таким чином, крім дослідження первинної пухлини, виявлення мікрометастазів у кістковий мозок може використовуватися як прогностична оцінка у хворих, так і для моніторингу відповіді на системну терапію. Дисеміновані пухлинні клітини також є мішенями для нових підходів у біологічній терапії, наприклад, специфічної терапії, заснованої на антитілах проти клітково-поверхневих антигенів, наприклад HER2. При раці молочної залози терапія на основі антитіл проти HER2 (Herceptin) уперше використовувалася в клініці при рецидивах захворювання. Однак добір хворих для такої біологічної

терапії пухлин утруднений через зміни фенотипу, що виявляють себе в розходженні між первинною пухлиною і дисемінованими клітинами. Слід зазначити, що характеристика пухлинних біологічних властивостей дисемінованих пухлинних клітин дозволяє виявляти хворих на рак молочної залози чи гінекологічний рак з ризиком рецидивування, незважаючи на користь від системного лікування і/чи нових підходів до біологічної терапії [22].

Pantel K.; Ahr A.; Саркисян Г.П.; Булычева Т.И.; Кудин Ю.А. (1998) використовували імуногістохімічні і молекулярні методи для виявлення мікрометастазів у хворих із солідними епітеліальними пухлинами. Невдачі в досягненні зниження смертності хворих з епітеліальними пухлинами, як думають, пов'язані з ранньою дисемінацією раку та недостатком методів ранньої діагностики. Проте, за останні 10 років, були розроблені методи, що дозволяють виявляти індивідуальні поодинокі ракові клітини як у регіонарних лімфатичних вузлах, так і у віддалених органах. Серед органів-мішеней, кістковий мозок є найбільш ймовірним центром локалізації ракових клітин, що поширюються гематогенним шляхом. Найбільша інформативність при виявленні ракових клітин належить імуногістохімічним методам виявлення й оцінки епітеліально-специфічних і мембранних антигенів, а також методу полімеразної ланцюгової реакції [21,7].

За даними Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W., Janni W., Gutschow K. (1999) наявність прихованих мікрометастазів у кістковому мозку хворих на початковій стадії раку молочної залози збільшує ризик дисемінації. Виявлення циркулюючих пухлинних клітин у периферичній крові може також впливати на прогноз. Наявні поодинокі дані про кореляцію між дисемінацією пухлинних клітин у кістковому мозку і периферичній крові при епітеліальних пухлинах. Клітини, позитивні на цитокератин, було виявлено в 55 % хворих у периферичній крові й у 27 % хворих у кістковому мозку. Слід зазначити, що в 7 з 11 хворих (64 %) були відсутні цитокератин-позитивні клітки в кістковому мозку і периферичній крові. Наявність вісцеральних метастазів асоціювалася з виявленням цитокератин-позитивних клітин у периферичній крові в 20 з 31 хворого (65 %) у цій підгрупі. Імуногістохімічне виявлення цитокератин-позитивних клітин у пацієнтів асоціюється з моментом появи метастазів [14].

У роботі окремих авторів показано, що оцінка дисемінованих епітеліальних пухлинних клітин у хворих на рак молочної залози становить великий інтерес через потенційну асоціацію з рецидивами. Дослідження з метою аналізу користі експресії 5 генів муцина (MUC2, MUC3, MUC5B, MUC6 і MUC7), використовуючи тест RT-PCR для виявлення дисемінованих ракових клітин у хворих з оперованим раком молочної залози. Найвища частота позитивних результатів тесту RT-PCR екстрактів з пухлини молочної залози спостерігалася для MUC5B (7/15). Маючи на увазі, що рак молочної залози характеризується великою фенотипічною різноманітністю, багатомаркерний підхід може зробити внесок у виявлення пухлинних клітин у кістковому мозку і крові [13].

Незважаючи на використання радикальних локально-регіонарних терапевтичних методів і з огляду на той факт, що доступні методи діагностики не вказують на наявність метастазів під час операції, проте віддалені метастази розвиваються приблизно в 50 % хворих карциномою молочної залози протягом 5 років. При резекції солідних пухлин локальні рецидиви є предметом операції, дистальні ж метастази можуть бути наслідком системної дисемінації пухлинних клітин під час операції. Групою авторів представлено перспективне дослідження, у якому проаналізовані 197 хворих карциномою молочної залози, з метою вивчення впливу ізольованих пухлинних клітин у кістковому мозку на їх прогноз. Хворих оперували в 1993-97 роках і наслідки спостерігали до 1999 року. Моноклональні антитіла СК2 і А4 В/В3 використовувалися при імуноцитохімічних стандартних методах виявлення ізольованих пухлинних клітин у кістковому мозку. Для культивування клітин, їх мітили моноклональним антитілом 125НЕА і відокремлювали магнітним сортуванням (МАС). Виявлення ізольованих пухлинних клітин у кістковому мозку є незалежним чинником для прогнозу терміну прогресування пухлини. Ризик розвитку рецидиву збільшується при виявленні дисемінованих пухлинних клітин у кістковому мозку, що містить антитіло А4 В/В3, щонайменше в 4 рази [19].

Також у літературі з'являються роботи із лікування та профілактики кісткових метастазів у хворих на рак молочної залози. У роботі Rosen LS et al, 2004 висвітлено, що застосування біфосфонатів, зокрема золедронові кислоти, у хворих на рак молочної залози при наявності остеолітичних уражень у 58 % виникає зменшення остеолітичних метастазів, а в 20 % знижується ризик виникнення нових осередків метастатичного процесу у кістках [7].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У відділенні загальної онкології і реконструктивної хірургії молочної залози було проаналізовано 25 пацієнток, що мають рак молочної залози у віці від 33 до 66 років. Гістоморфологічно діагноз було верифіковано у всіх пацієнток. Розподіл хворих за стадіями наступний: ІІА – 5 пацієнток; ІІВ – 5 пацієнток; ІІІА – 5 пацієнток; ІІІВ – 6 пацієнток; ІV – 4 пацієнтки. Усім хворим виконувалася стерильна пункція для дослідження кістковомозкового кровотворення і визначення наявності метастазів раку молочної залози в кістковий мозок. Фарбування препаратів виконувалося за Паппенгеймом. В усіх аналізованих хворих не було клінічних даних про метастатичне ураження кісткової системи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Хворі з діагнозом рак молочної залози ІІ-ІІІ стадії, скарг на порушення загального стану не пред'являли. У 5 пацієнток з ІV стадією пухлинного процесу були скарги на слабкість, виражену депресію, деформацію молочної залози і навколишніх м'яких тканин за рахунок пухлинного конгломерату. Варто

особливо підкреслити, що у всіх хворих показники периферичної крові знаходилися в межах фізіологічних норм.

Кількість мієлокаріоцитів варіювало від 45 до 187х10(9)/л. У 6 пацієнток (44 %) кістковий мозок був клітинним, активним. Співвідношення клітинних елементів мієлоїдного ряду до еритронової було 3:1, клітин не властивих нормальному кістковомозковому кровотворенню, у препараті не визначалося. У 15 пацієнток (60 %) на тлі зниженої клітинності кісткового мозку були виявлені клітини великих розмірів, округлої форми, з гіпербазофільною, вакуолізованою цитоплазмою, що трактувалися як клітини епітеліальної природи, метастазуючі в кістковий мозок. Відсотковий вміст пухлинних клітин варіює від 4 до 15 %. Виявлення мієлокарцинозу у хворих за стадіями було таким: ІІА – 2 хворих; ІІВ – 2 хворих; ІІІА – 3 хворих; ІІІВ – 4 хворих; ІV – 4 хворих. Усім хворим з мієлокарцинозом було проведено 2-3 курси поліхіміотерапії за схемою CMF. Після цього проводили повторне дослідження кісткового мозку. У 4 хворих атипичних клітин при повторному дослідженні не було виявлено. В інших пацієнток відзначалося зниження кількості метастатичних клітин до 1-2 %.

ВИСНОВКИ За нашими даними у 66 % хворих на рак молочної залози даної групи виявлено мієлокарциноз. Тому необхідно робити дослідження кісткового мозку для визначення поширеності процесу, а надалі й для вибору оптимальної тактики лікування хворих на рак молочної залози.

Виявлення ракових клітин у кістковому мозку може бути показником наявності гематогенних метастазів в онкологічних хворих. Необхідний загальноприйнятий метод стандартизації визначення пухлинних клітин, у зв'язку з важливістю прогностичного значення виявлення мієлокарцинозу для визначення тактики лікування хворих. Невдачі зниження показника смертності в хворих з епітеліальними пухлинами, як думають, пов'язані з ранньою дисемінацією раку та недоліками методів ранньої діагностики. Проте, за останні 10 років, були розвинуті методи, що дозволяють виявляти навіть поодинокі ракові клітини як у регіонарних лімфатичних вузлах, так і в кістковому мозку. Кістковий мозок є найбільш ймовірним центром локалізації ракових клітин, що поширюються гематогенним шляхом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Roggel F, Hocke S, Lindemann K, Sinz S, et al. // Recent Results Cancer Res. – 2003. – V. 162. – P. 89-100.
2. Саркисян Г.П., Бульчев Т.И., Кудинов Ю.А. // Клин. лаб. диагност. – 1999. – Вып.8. – С. 21.
3. Pantel K., Ahr A. // Nucl. Med. Commun. – 1998. – V. 6. – P. 512-527.
4. Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W., et al. // Recet Resalt Cancer Rec. – 2003. – V. 166. – P. 135-140.
5. Berios N, Varangot M, Sonora C. et al. // Int J Cancer. – 2003. – V. 103, № 4. – P.550-555.
6. Leinung S, Wurl P, Schonfelder A. et al. // Int. J. Surg Investig. – 2000. – V.2, №3. – P. 193-202.
7. Rosen L., et al. // Cancer. – 2004. – V.100, P.36-43.

Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Борота О.В., Кияшко О.Ю.

МОЖЛИВОСТІ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Донецький обласний протипухлинний центр

МОЖЛИВОСТІ ЕНДОЛІМФАТИЧНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ – Лімфатична система несе дуже важливу детоксикаційну функцію при розвитку в організмі виражених бактеріальних гнійно-запальних процесів. Тривале використання ендолімфатичної антибіотикотерапії у профілактиці та лікуванні запальних ускладнень, які виникають протягом хвороби та під час хірургічного лікування хворих на рак

прямої кишки, показало її високу ефективність. У 138 пацієнтів із запальними ускладненнями раку прямої кишки, які проявляються у вигляді параректальних інфільтратів та абсцесів, застосування даного способу дозволило купіювати перифокальне запалення і в переважній більшості випадків (69,6 %) виконати сфінктерозберігальні операції з досить низьким числом післяопераційних ускладнень (13,7 %) і летальності (5,8 %). У 149 хворих ендолімфатична антибіотикотерапія