



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75781

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61B 10/02

G01N 33/483

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МІКРОМЕТАСТАЗІВ У КІСТКОВИЙ МОЗОК ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) 20040705728

(22) 13.07.2004

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Литвиненко
Олександр Олександрович, Сівкович Світлана
Олексіївна, Калюта Олег Михайлович(73) Інститут онкології Академії медичних наук
України(56) Летягин В.П. Современные подходы к лече-
нию рака молочной железы - Материалы III съезда
онкологов и радиологов СНГ. - Минск, 25-28 мая.
Часть I. - с. 103-110Золотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак моло-
чной железы. - Киев, 2003. - 112 с.

2

Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W. et al. Minimal
residual disease in bone marrow and peripheral blood
of patients with metastatic breast cancer - Recet
Resalt Cancer Rec. - 2003.- v.166.- p.135-140

WO A1 0164235 07.09.2001

UA A 10217 25.12.1996

UA A 23098 30.06.1998

RU C1 2210773 20.08.2003

(57) Спосіб діагностики мікрометастазів у кістковий
мозок хворих на рак молочної залози, що включає
лабораторне дослідження кісткового мозку, який
відрізняється тим, що матеріал для дослідження
отримується пункційно, фарбується по Паппен-
гейму і цитоморфологічно досліджується стан кіст-
ковомозкового кровотворення та визначається
наявність мікрометастазів.

Винахід належить до медицини, а саме - до
онкології і може бути використаний в діагностиці
раку молочної залози.

Проблема діагностики дисемінації процесу у
хворих на рак молочної залози є актуальною в
сучасній клінічній онкології. Визначений цілий ряд
факторів ризику, до яких відносяться, окрім віку,
фамільного раку (генетичні мутації BRCA-1,2),
пізніх перших пологів, тривалої замісної
гормонотерапії, розмір пухлини, наявність
метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах та
інших органах, гістологічна ступінь злоякісності,
рецепторний статус пухлини (естрогенові рецеп-
тори (ER), прогестеронові рецептори (PgR)) [1].

В даний час для діагностики раку молочної за-
лози у світі прийнятий "трійний діагностичний
стандарт":

- фізикальне обстеження;
- маммографія;
- пункційна аспіраційна біопсія.

Діагностичний тест може бути "трійний нега-
тивний" або "трійний позитивний". Для діагностики
раку молочної залози використовуються також такі
методи, як пневмокістографія, дуктографія,
комп'ютерна томографія, ультразвукова
діагностика, трепан-біопсія, ексцизійна біопсія з
негайним гістологічним дослідженням.

Все більше уваги приділяється ранній
діагностиці регіонарних та віддалених метастазів,
що визначає стадію захворювання, тактику
лікування та прогноз. Метастази в регіонарні
лімфатичні вузли виявляють за допомогою
аксіографії, ультразвукової діагностики,
комп'ютерної томографії, відеоторакоскопії,
радіоізотопної лімфосцинтиграфії, пункційної
біопсії лімфовузлів та їх імуногістохімічним
дослідженням. В діагностиці віддалених
метастазів використовують рентгенологічні мето-
ди, комп'ютерну томографію, ядерно-магнітний
резонанс, радонуклідне сканування кісток та
печінки, сонографію органів черевної порожнини
та малого тазу, комплекс біохімічних досліджень,
вивчення кістковомозкового кровотворення у хво-
рих на рак молочної залози [2].

За прототип обрано дослідження [Bischoff J.,
Rosenberg R., Dahm W., et al. //Recet Resalt Cancer
Rec. - 2003. - V. 166. - P. 135-140], в якому про-
водилось виявлення мікрометастазів у кістковий мо-
зок хворих на рак молочної залози методом
аспіраційної біопсії. Аспіраційний матеріал
кісткового мозку спочатку центрифугували. Вияв-
лення пухлинних клітин проводилось під
мікроскопом після спеціальної обробки та
імунохімічного фарбування моноклональним

(13) C2

(11) 75781

(19) UA

антитілом A45-B/B3.

Позитивною характеристикою цього способу є можливість виявлення мікрометастазів у кістковий мозок на сучасному імунохімічному рівні та висока специфічність.

Суттєвим недоліком прототипу є неможливість забору аспірату кісткового мозку у багатьох хворих на мієлокарциноз в зв'язку з гіпо- та апластичним станом кісткового мозку. Не вивчається кістковомозкове кровотворення взагалі. Метод потребує значних матеріальних затрат.

В основу винаходу поставлено задачу - удосконалити спосіб діагностики мікрометастазів у кістковий мозок хворих на рак молочної залози шляхом цитоморфологічного вивчення пунктату кісткового мозку на наявність мікрометастазів і стану кістковомозкового кровотворення, що дозволить правильно визначити стадію захворювання, обрати оптимальну схему лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Після місцевої анестезії голкою Касирського в області середньої третини груднини проводиться пункція кісткового мозку з забором його рідкої частини. Готуються та фарбуються мазки за методом Паппенгейма. Під мікроскопом цитоморфологічно досліджується стан кістковомозкового кровотворення та атипові клітини. Наявність атипових клітин в мієлограмі свідчить про процес метастазування раку молочної залози в кістковий мозок. Наступним етапом є кількісний підрахунок мієлокаріоцитів та атипових клітин в камері Горяєва і в залежності від відсотку атипових клітин діагностують ступінь метастатичного ураження кісткового мозку. Для мікроскопії використовується цифровий мікроскоп Aksioscop-40 фірми Carl Zeiss.

Прикладом реалізації заявленого винаходу може вважатися витяг з 3-х історій хвороб хворих, що обстежувалися в Інституті онкології АМН України:

I. Хвора В., 1968 р. н. Історія хвороби №4466. Після стаціонарного обстеження стандартними методами та лікування був поставлений заключний діагноз: рак лівої молочної залози T3N0M0 IIB ст. II кл. гр. Стан після комбінованого лікування. ПГЗ №14287-92/02 - інфільтруючий залозистий протоковий рак. В лімфатичних вузлах метастазів рака не виявлено. Хворій після місцевої анестезії голкою Касирського в області середньої третини груднини виконували пункцію кісткового мозку з забором його рідкої частини. Мазки кісткового мозку фарбували за методом Паппенгейма. Для мікроскопії використовували цифровий мікроскоп Aksioscop-40 фірми Carl Zeiss. ПГЗ №252/18 (від 16.07.02 року) - кістковий мозок гіпоклітинний. Кількість мієлокаріоцитів $45,0 \times 10^9$ л. В мієлограмі в 8% виявляються клітини великих розмірів з гіпербазофільною цитоплазмою неправильної форми. Цитоплазма вакуолізована. Ядро цих клітин має овальну форму, грубопетлясту структуру

хроматину. Ядро має одне ядереце. Наявність описаних вище клітин було трактовано, як метастазування аденокарциноми молочної залози в кістковий мозок.

II. Хвора С., 1951 р. н. Історія хвороби №1011. Після стаціонарного обстеження стандартними методами та лікування був поставлений заключний діагноз: рак правої молочної залози T2N1M0 IIB ст. II кл. гр. Стан після комбінованого лікування. ПГЗ №17328-38/03 - інфільтруючий протоковий рак молочної залози після поліхіміотерапії. В одному лімфатичному вузлі виявлено метастаз раку. Хворій після місцевої анестезії голкою Касирського в області середньої третини груднини виконували пункцію кісткового мозку з забором його рідкої частини. Мазки кісткового мозку фарбували за методом Паппенгейма. Для мікроскопії використовували цифровий мікроскоп Aksioscop-40 фірми Carl Zeiss. ПГЗ №508/18 (від 05.11.03 року) - кістковий мозок нормоклітинний. Кількість мієлокаріоцитів $110,0 \times 10^9$ л. В мієлограмі в 4% виявляються клітини середніх розмірів з базофільною цитоплазмою круглої форми. Ядро має грубопетлисту структуру хроматину, що має одне ядереце. Наявність цих клітин свідчить про початкову стадію мієлокарцинозу.

III. Хвора М., 1949 р. н. Історія хвороби №8883. Після стаціонарного обстеження та лікування був поставлений заключний діагноз: рак лівої молочної залози T2N1M0 IIB ст., II кл. гр. Стан після комбінованого лікування. ПГЗ №29085-927(5.01.04) - інфільтруючий дольово-протоковий рак молочної залози 2 ступеня злоякісності. В лімфатичних вузлах - метастази раку. Хворій після місцевої анестезії голкою Касирського в області середньої третини груднини виконували пункцію кісткового мозку з забором його рідкої частини. Мазки кісткового мозку фарбували за методом Паппенгейма. Для мікроскопії використовували цифровий мікроскоп Aksioscop-40 фірми Carl Zeiss. ПГЗ №555/18 (від 13.01.04) - кістковий мозок нормоклітинний. Кількість мієлокаріоцитів $125,0 \times 10^9$ л. Патологічних клітин, що в нормі не присутні кістковому мозку, не виявлено.

Таким чином, заявлений спосіб дає змогу виявити мікрометастази в кістковий мозок, вивчити кістковомозкове кровотворення, що впливає на стадіювання захворювання та вибір оптимальної тактики лікування.

Джерела інформації:

1. Летагин В.П. Современные подходы к лечению рака молочной железы //Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ - Минск, 25-28 мая 2004 г. - Часть I. - С. 103-110.

2. Зотов А.С., Велик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы.-Киев, 2003. - 112 с.

3. Bischoff J., Rosenberg R., Dahm W., et al. // Recet Resalt Cancer Rec. - 2003. - V. 166. - P.135-140 (прототип).