

Иммуно-морфологическая характеристика костного мозга у больных раком яичников

А.М. Кожоналиева¹, С.В. Чулкова^{✉1,2}, И.С. Стилиди^{1,2}, Е.В. Артамонова², И.В. Поддубная³, О.П. Колбацкая², Н.А. Купрышина², А.В. Егорова¹, Н.Н. Тупицын²

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одним из перспективных направлений в настоящее время является изучение костного мозга при злокачественных опухолях. Известно, что гематогенное метастазирование в костный мозг при раке – нередкое событие. Выявление поражения костного мозга при раке яичников, а также изучение гемопоэза может предоставить дополнительную информацию об особенностях метастазирования данной опухоли и позволит оценить перспективу таргетной терапии.

Цель. Оценить возможность обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у пациенток с раком яичников, установить частоту поражения костного мозга и проанализировать взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Материалы и методы. В данную работу включены 42 больные раком яичников, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Исследование выполнено морфологическим и иммунологическим методами. Морфологическое исследование костного мозга (подсчет миелограмм, расчет индексов миелограммы, поиск опухолевых клеток) выполнено двумя независимыми врачами-морфологами. С помощью проточной цитометрии выполнено исследование диссеминированных опухолевых клеток (FACS Canto II, США, программа Kaluza Analysis v2.1). Использованы моноклональные антитела: CD45, EPSCAM. Проведена оценка состояния гемопоэза в зависимости от поражения костного мозга.

Результаты. Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге больных раком яичников определялись на основании яркой экспрессии антигена EPSCAM и отсутствия экспрессии CD45. Диссеминированные опухолевые клетки обнаружены у 65,2% (n=15) больных раком яичников. Наличие диссеминированных опухолевых клеток не коррелировало с размером опухоли, статусом лимфоузлов, стадией опухолевого процесса. При III стадии опухолевого процесса частота поражения костного мозга выше и составила 78,6% (11 из 14 больных), тогда как при I стадии – 33,3% (1 из 3 больных). При IV стадии отмечено 40,0% положительных случаев (2 из 5 больных). При первичном раке яичников опухолевые клетки обнаружены в 78,6% (n=11) аспиратов костного мозга, тогда как при рецидивном – в 44,4% (n=4).

Заключение. Установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг, которая отмечена даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила 65,2%. При первичном раке яичников отмечено более частое поражение костного мозга. Количество миелоцитов достоверно ниже при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в случаях первичного рака яичников. Содержание лимфоцитов ниже при наличии поражения костного мозга.

Ключевые слова: диссеминированные опухолевые клетки, костный мозг, гематогенная диссеминация, рак яичников, морфология, проточная цитометрия

Для цитирования: Кожоналиева А.М., Чулкова С.В., Стилиди И.С., Артамонова Е.В., Поддубная И.В., Колбацкая О.П., Купрышина Н.А., Егорова А.В., Тупицын Н.Н. Иммуно-морфологическая характеристика костного мозга у больных раком яичников. Современная Онкология. 2022;24(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201304

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чулкова Светлана Васильевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-4412-5019

Кожоналиева Айчурок Муханбеткальевна – аспирант каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6573-7669

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-0493-1166

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Колбацкая Ольга Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8493-9012

Купрышина Наталья Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-8509-0954

✉Svetlana V. Chulkova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-4412-5019

Aichurok M. Kozhonalieva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6573-7669

Ivan S. Stilidi – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Olga P. Kolbatskaya – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8493-9012

Natalya A. Kupryshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-8509-0954

Immuno-morphological characteristics of bone marrow in patients with ovarian cancer: Clinical trial

Aichurok M. Kozhonalieva¹, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Elena V. Artamonova², Irina V. Poddubnaya³, Olga P. Kolbatskaya², Natalya A. Kupryshina², Angelina V. Egorova¹, Nikolai N. Tupitsyn²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Nowadays, one of the promising areas is the study of bone marrow in malignant tumors. It is known that hematogenous metastasis to the bone marrow in cancer is a common event. Identification of bone marrow lesions in ovarian cancer, as well as the study of hematopoiesis, can provide additional information about the features of metastasis of this tumor and will make it possible to assess the prospects for targeted therapy.

Aim. To assess the possibility of detecting disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with ovarian cancer, to establish the frequency of bone marrow damage and to analyze the relationship with the clinical and morphological parameters of the tumor.

Materials and methods. This work includes 42 patients with ovarian cancer who received treatment at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The study was carried out by morphological and immunological methods. Morphological examination of the bone marrow (counting myelograms, calculating myelogram indices, detection of tumor cells) was performed by two morphologists. Disseminated tumor cells were detected using flow cytometry (FACS Canto II, USA, Kaluza Analysis v2.1 software). Monoclonal antibodies were used: CD45, EPCAM.

Results. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ovarian cancer were determined based on the expression of the EPCAM antigen and lack of expression of CD45 antigen. Disseminated tumor cells were found in 65.2% (n=15) of bone marrow aspirates. Disseminated tumor cells did not correlate with tumor size, lymph nodes status and stage. The frequency of bone marrow damage was higher at stage III and reached 78.6% (11 out of 14 patients), while it was 33.3% (1 of 3 patients) in stage I. 40.0% of positive cases (2 out of 5 patients) were detected at stage IV. Disseminated tumor cells were found in 78.6% (n=11) of bone marrow aspirates in primary ovarian cancer, while in recurrent ovarian cancer they were found only in 44.4% (n=4).

Conclusion. The hematogenous dissemination of ovarian cancer in the bone marrow was established. Bone marrow lesions was noted even in the early stages of the tumor process. The frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ovarian cancer was 65.2%. More frequent bone marrow damage was noted in primary ovarian cancer. The number of myelocytes was significantly lower in primary ovarian cancer without bone marrow damage. The number of lymphocyte was lower in cases of bone marrow lesions.

Keywords: disseminated tumor cells, bone marrow, hematogenous dissemination, ovarian cancer, morphology, flow cytometry

For citation: Kozhonalieva AM, Chulkova SV, Stilidi IS, Artamonova EV, Poddubnaya IV, Kolbatskaya OP, Kupryshina NA, Egorova AV, Tupitsyn NN. Immuno-morphological characteristics of bone marrow in patients with ovarian cancer: Clinical trial. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):73–79. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201304

Введение

Рак яичников по-прежнему остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин всего мира. За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и пятилетней выживаемости [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, при сохраняющейся тенденции к 2030 г. заболеваемость и смертность от рака яичников в России в абсолютных числах составит 13 898 и 8624 случая соответственно [2].

Течение рака яичников отличается частым рецидивированием, что затрудняет проведение дальнейшего лекарственного лечения, поскольку опухоль становится устойчивой к лекарственным средствам [3]. Следует отметить, что возможности хирургического лечения таких больных жестко лимитированы, и даже при повторных циторедуктивных вмешательствах достигнуть желаемого результата не удается [4].

Известно, что злокачественные опухоли уже на ранних стадиях своего развития способны к гематогенному мета-

стазированию, которое часто наблюдается в костный мозг. На современном этапе установлена возможность обнаружения гематогенных метастазов в костном мозге при различных видах рака, а также показано важное прогностическое значение поражения костного мозга [5–11]. Поражение костного мозга может быть представлено как отдельными диссеминированными опухолевыми клетками, так и их скоплениями в виде кластеров. Почти в 40% случаях поражения костного мозга наблюдаются ранние стадии опухолевого процесса. К сожалению, следует констатировать, что даже на ранних стадиях возможности иммунного надзора над диссеминированными опухолевыми клетками могут быть недостаточны. Диссеминированные опухолевые клетки обладают отличительными биологическими свойствами, придающими им способность к выживанию даже в условиях лекарственной и лучевой терапии, что обеспечивает их длительную персистенцию в костном мозге [12–14]. Это главным образом связано со способностью диссеминированных опухолевых клеток находиться в неактивном («дремлю-

Информация об авторах / Information about the authors

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, проф., зав. учебной частью каф. онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-3904-8530

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунологии гемопоэза Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-3966-128X

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3904-8530

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-3966-128X

Таблица 1. Использованные в работе моноклональные антитела
Table 1. The application of monoclonal antibodies

№	Антитело	Флуоресцентная метка	Производитель
1	CD45	V500-A, V450, PerCP	Becton Dickinson, США
2	CD326	FITC-A, PE	Becton Dickinson, США

шем») состоянии благодаря генетическим преимуществам, приобретенным в ходе селекции опухолевого клона, что существенно отличает их от первичной опухоли [15–16].

По данным нескольких научных работ, частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных раком яичников варьирует от 27 до 60% [17–21]. Хотя известные на сегодняшний день исследования диссеминированных опухолевых клеток у больных раком яичников немногочисленны, их результаты позволяют констатировать, что обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге имеет важное прогностическое значение. Так, в работе отечественных авторов установлено, что при трехлетнем наблюдении показатели общей выживаемости у больных раком яичников с поражением костного мозга достоверно ниже [22]. Корреляцию диссеминированных опухолевых клеток с неблагоприятным прогнозом у больных раком яичников отмечают также и другие исследователи [17, 19, 21, 23].

Изучение гемопоэза при злокачественных опухолях становится все более популярным. Установлены некоторые взаимосвязи между гемопоэзом и развитием опухоли, в которых обнаруживаются отличительные характеристики гранулоцито-, эритропоэза [24–28]. Выявлены особенности гемопоэза при наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток [24–26, 29].

Таким образом, в настоящее время актуально проведение более глубокого и детального изучения биологии рака яичников: исследование диссеминированных опухолевых клеток, особенностей гемопоэза, что может повлиять в дальнейшем на выбор тактики лечения данной категории больных.

Цель исследования – оценить частоту выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных раком яичников, а также установить взаимосвязь поражения костного мозга с клиническими параметрами.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы костного мозга 42 больных с верифицированным диагнозом рака яичников. Средний возраст больных составил 59,2±1,6 года. Все больные находились на обследовании и получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2018 по 2021 г. В соответствии с классификацией FIGO установлено, что в исследовании преобладали больные с III стадией (63,6%, n=28). На долю I стадии пришлось 9,1% (n=4), II стадии – 2,3% (n=1). У 11 (25,0%) больных раком яичников установлена IV стадия опухолевого процесса.

Исследование костного мозга выполнялось в лаборатории иммунологии гемопоэза клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (заведующий – Н.Н. Тупицын). Костный мозг для исследования получен при пункции задней верхней ости подвздошной кости (spina iliaca posterior superior). Морфологическое исследование костного мозга выполняли на 6 стеклах. Просмотр препаратов костного мозга на предмет наличия диссеминированных опухолевых клеток, а также подсчет миелограммы выполняли два независимых врача-морфолога. Миелокардиоциты подсчитывались на гематологическом анализаторе Micros ES 60 HORIBA ABX. Процентный подсчет клеток пунктата проводился по методу М.И. Аринкина, расчет индексов миелограммы – по методу Г.И. Алексева [30]. Сопоставление параметров миелограммы выполнено с гематологической нормой по А.И. Воробьеву [31].

Для установления наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток выполнялось иммунологическое

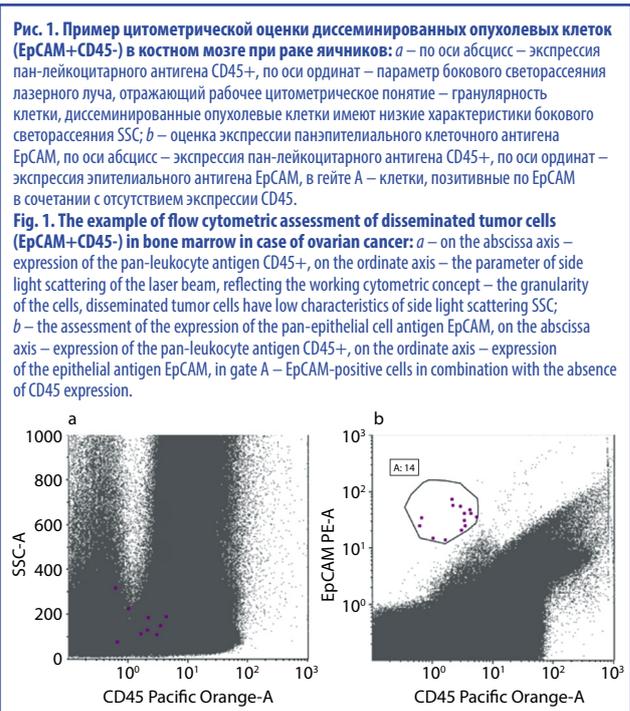
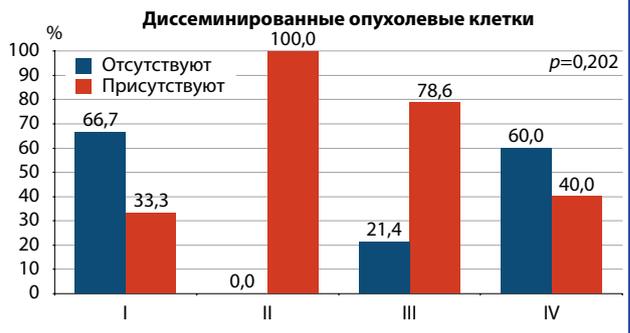


Рис. 2. Частота поражения костного мозга больных раком яичников в зависимости от стадии опухолевого процесса.
Fig. 2. The frequency of bone marrow damage in patients with ovarian cancer, depending on stage of cancer.



исследование костного мозга проточно-цитометрическим методом. Для этого использованы меченые моноклональные антитела CD45, CD326 (EPCAM); табл. 1.

После поступления пробирки с костным мозгом в лабораторию ставилась реакция иммунофлуоресценции по общепринятому протоколу. На проточном цитометре FACSCanto II (США) выполнялся сбор клеток (20 млн миелокардиоцитов или все клетки образца). Для анализа экспрессии антигенов использована программа Kaluza Analysis v2.1 (Beckman Coulter, USA). Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге определялись на основании яркой экспрессии антигена EPCAM и по отсутствию панлейкоцитарного антигена CD45. Пример анализа приведен на рис. 1.

Результаты и обсуждение

При микроскопии препаратов костного мозга опухолевые клетки ни в одном аспирате не обнаружены. Иммунологически диссеминированные опухолевые клетки (CD45-EPCAM+) выявлены в 65,2% (n=15) случаев. Далее проводился анализ взаимосвязи поражения костного мозга больных раком яичников с клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли. На рис. 1 представлено распределение больных по стадиям в зависимости от наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток. Поражение костного мозга при раке яичников встречалось и на ранних, и на распространенных стадиях опухо-

Таблица 2. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в зависимости от символа T
Table 2. The frequency of detection of disseminated tumor cells depending on the T symbol

Индекс T		Диссеминированные опухолевые клетки		Итого
		отсутствуют	присутствуют	
T1	Абс.	2	1	3
	%	66,7	33,3	100,0
T2	Абс.	0	1	1
	%	0,0	100,0	100,0
T3	Абс.	6	13	19
	%	31,6	68,4	100,0
Итого	Абс.	8	15	23
	%	34,8	65,2	100,0

$p=0,333$

Таблица 3. Взаимосвязь уровня миелоцитов с наличием в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток при раке яичников
Table 3. The relationship between the level of myelocytes and the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow in case of ovarian cancer

Диссеминированные опухолевые клетки		Миелоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
Отсутствуют	Частота	5	2	1	8
	%	62,5	25,0	12,5	100,0
Присутствуют	Частота	5	10	0	15
	%	33,3	66,7	0,0	100,0
Итого	Частота	10	10	12	32
	%	43,5	43,5	52,2	100,0

$p=0,08$

левого процесса. Анализ частоты обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в зависимости от стадии опухолевого процесса не обнаружил достоверных различий. Однако следует отметить, что при III стадии опухолевого процесса частота поражения костного мозга выше и составила 78,6% (11 из 14 больных), тогда как при I стадии – 33,3% (1 из 3 больных). При IV стадии отмечено 40,0% положительных случаев (2 из 5 больных); рис. 2.

Далее выполнен анализ связи между размером (символ T) первичной опухоли и поражением костного мозга (табл. 2). Как видно из таблицы, большинство положительных аспиратов по наличию диссеминированных опухолевых клеток наблюдалось при T3 стадии: (68,4%, 13 из 19). При T1 стадии поражение костного мозга установлено у 33,3% больных. Но статистически значимых различий не наблюдалось.

Сравнение статуса лимфатических узлов и наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток в нашем исследовании достоверных различий также не выявило. Данные представлены на рис. 3. Обращало внимание то, что отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0) не означало отсутствия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больной. При стадии N0 и N1 диссеминированные опухолевые клетки выявлялись примерно с равной частотой: 66,5% (10 из 16) и 66,7% (2 из 3). В 4 случаях индекс N не определен. У 3 из этих больных установлено поражение костного мозга.

Проведенный анализ взаимосвязи наличия отдаленных метастазов (M1) с поражением костного мозга не установил каких-либо закономерностей. Проанализировав частоту поражения костного мозга в зависимости от вида клинического

Рис. 3. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников в зависимости от статуса лимфоузлов.
Fig. 3. The frequency of detection of disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with ovarian cancer, depending on the status of the lymph nodes.

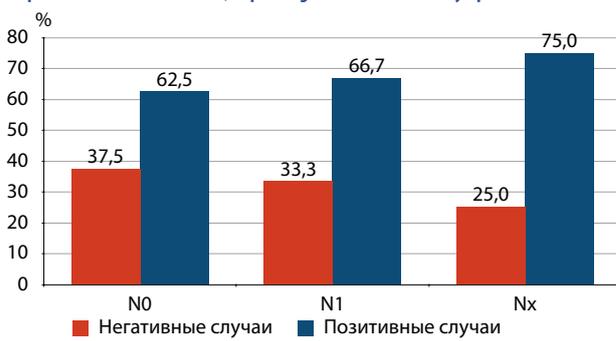
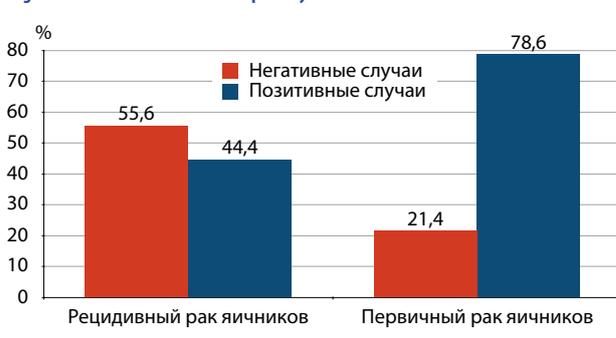


Рис. 4. Диссеминированные опухолевые клетки при первичном и рецидивном раке яичников.
Fig. 4. Disseminated tumor cells in primary and recurrent ovarian cancer.



течения рака яичников, мы обратили внимание на одну особенность. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных первичным раком яичников выше по сравнению с рецидивным раком (рис. 4). Такое наблюдение, на наш взгляд, вполне ожидаемо. Вероятность обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге до начала специального лечения, включающего лекарственную терапию, довольно высока, что описано и при других видах злокачественных опухолей [7, 11, 25, 29].

Итак, при первичном раке яичников опухолевые клетки обнаружены в 78,6% (n=11) аспиратов костного мозга, тогда как при рецидивном – в 44,4% (n=4). Иными словами, диссеминированные опухолевые клетки присутствуют в костном мозге почти в 1/2 случаев после проведенного лечения (это больные, которым выполнена пункция костного мозга при рецидиве болезни). Различия близки к достоверным ($p=0,094$), хотя и на уровне тенденции.

Далее проанализированы показатели миелограммы больных раком яичников в зависимости от наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге. При положительных случаях отмечено, что клеточность костного мозга снижена чаще: 35,7% (5/14) против 25,0% (2/8), однако достоверности не достигнуто ($p=0,6$).

Интересно, что при отсутствии поражения костного мозга чаще наблюдались сниженные уровни миелоцитов (62,5% против 33,3%), различия близки к достоверным ($p=0,08$), что представлено в табл. 3. При этом следует отметить, что при наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток не наблюдалось повышенных уровней миелоцитов.

Отдельный анализ при первичном раке яичников установил, что пониженное содержание миелоцитов достоверно чаще наблюдается при отрицательных случаях ($p=0,026$); табл. 4.

Необходимо отметить, что у большинства больных раком яичников (86,7%, n=13), в костном мозге которых установлено наличие диссеминированных опухолевых клеток, снижен индекс созревания гранулоцитов, в то время как при отсутствии поражения костного мозга только у 62,5% (n=5)

больных отмечалось снижение индекса созревания гранулоцитов. Разница статистически незначима ($p=0,19$).

Следующим этапом изучены взаимосвязи показателей эритроидного роста с поражением костного мозга больных раком яичников. Нами не установлено четких закономерностей. Уровни базофильных, полихроматофильных, оксифильных нормобластов в равной степени схожи при негативных и положительных случаях. Обращало внимание то, что сумма клеток эритроидного роста (СЭР) у большинства (80,0%) больных с поражением костного мозга в норме, в то время как при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток – только у 62,5%, но различия статистически незначимы. Индекс созревания эритроцитов (ИСЭ) при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников в основном повышен (62,5% больных), тогда как при поражении костного мозга его значения чаще оказывались в пределах нормы, что отмечено у 60,0% больных.

Поскольку частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге выше при первичном раке яичников, мы изучили показатели миелограмм больных первичным раком яичников в зависимости от поражения костного мозга. В результате анализа средних значений показателей миелограмм не выявлено достоверных различий за исключением сегментоядерных эозинофилов ($1,5\pm 0,7$ и $0,6\pm 0,1\%$ соответственно при отсутствии и наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток). Обращало внимание, что содержание лимфоцитов ниже при поражении костного мозга: $11,5\pm 0,9$ и $16,3\pm 3,2\%$, различия близки к достоверным ($p=0,058$). Результаты проведенного анализа представлены в табл. 5.

Таким образом, в ходе работы установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг, которая отмечена даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила 65,2%. По данным разных источников, процент обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге варьирует от 27 до 60% [17–21]. Сообщается, что при начальных стадиях рака яичников поражение костного мозга встречается в 13–18% случаев [21, 23]. Надо сказать, это достаточно высокие проценты. Поскольку диссеминированные опухолевые клетки благодаря своим особым генетическим программам способны осуществлять эпителиально-мезенхимальный переход, интра- и экстравазацию, они, возможно, могут колонизировать первичную опухоль, что может вести к бурному прогрессированию рака [6, 8, 16]. Это подчеркивает важность выполнения циторедуктивных вмешательств в полном объеме.

Установлено, что при первичном раке яичников поражение костного мозга выявляется чаще по сравнению с рецидивным. Взаимосвязи диссеминированных опухолевых клеток с клинической стадией, размерами первичной опухоли (T), статусом лимфатических узлов (N) нами не обнаружено. Аналогичные данные получены Т. Fehm и соавт. и Р. Wimberger и соавт., исследования которых дополнительно установили отсутствие связи между объемом циторедуктивной операции и поражением костного мозга [19, 23]. Напротив, оценка прогностической значимости, согласно литературным данным, выявила, что наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге является важным фактором прогноза даже у больных, которым выполнена оптимальная циторедукция [17], а в своей работе L. Cui и соавт. показали наличие связи поражения костного мозга больных раком яичников с ответом на лечение [32].

Изучение показателей миелограмм в зависимости от наличия в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток установило, что клеточность костного мозга снижена. Уровень миелоцитов оказался достоверно ниже при отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных первичным раком яичников. Содержание лимфоцитов ниже при наличии поражения костного мозга,

Таблица 4. Связь уровня миелоцитов с наличием в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток при первичном раке яичников
Table 4. The relationship between the level of myelocytes and the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow in case of primary ovarian cancer

Диссеминированные опухолевые клетки	Миелоциты		Итого	
	снижены	норма		
Отсутствуют	Частота	3	0	3
	%	100,0	0,0	100,0
Присутствуют	Частота	4	7	11
	%	36,4	63,6	100,0
Итого	Частота	7	7	14
	%	50,0	50,0	100,0
$p=0,026$				

различия близки к достоверным. Изменения со стороны гемопоеза описаны также и при других видах солидных опухолей. Это касается как изменения клеточности костного мозга, так и отдельных показателей миелограммы, например плазматических клеток, скопление которых является маркером макроскопически выявляемого метастатического поражения костного мозга [29]. При наличии в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток описаны изменения пропорции гранулоцитарного роста [28], что также наблюдалось и в нашей работе.

Заключение

Установлено наличие гематогенной диссеминации рака яичников в костный мозг. Поражение костного мозга наблюдалось даже на ранних стадиях опухолевого процесса. Частота обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных раком яичников составила в 65,2%. При первичном раке яичников отмечено более частое поражение костного мозга. Не выявлено связи диссеминированных опухолевых клеток со стадией, размерами первичной опухоли (T), статусом лимфатических узлов (N). Полученные результаты работы согласуются с литературными данными. Выявленные изменения гемопоеза у больных раком яичников при наличии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге требуют дальнейшего накопления материала для более углубленного анализа.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Чулкова – написание текста рукописи, анализ данных, перевод; Н.Н. Тупицын – дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи; И.В. Поддубная, Е.В. Артамонова, И.С. Стилиди, А.В. Егорова – анализ рукописи; А.М. Кожоналиева – получение данных, написание текста рукописи; О.П. Колбацкая, Н.А. Купрышина – получение и анализ данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chulkova – writing manuscript text, data analysis, translation; N.N. Tupitsyn – research design, data analysis, manuscript analysis; I.V. Poddubnaya, E.V. Artamonova, I.S. Stilidi, A.V. Egorova – manuscript analysis; A.M. Kozhonalieva – obtaining data, writing manuscript text; O.P. Kolbatskaya, N.A. Kupryshina – obtaining data and data analysis.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Таблица 5. Средние значения показателей миелограмм больных первичным раком яичников в зависимости от наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге
Table 5. Average values of myelograms in case of patients with primary ovarian cancer depending on the presence of disseminated tumor cells in the bone marrow

Показатель	Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге	N	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
Миелокариоциты	Отсутствуют	3	39,000	9,5394	5,5076
	Присутствуют	6	37,667	24,9373	10,1806
Промиелоциты	Отсутствуют	3	0,800	0,5292	0,3055
	Присутствуют	11	0,727	0,3495	0,1054
Миелоциты	Отсутствуют	3	4,933	1,9732	1,1392
	Присутствуют	11	7,127	2,5648	0,7733
Метамиелоциты	Отсутствуют	3	5,267	0,6429	0,3712
	Присутствуют	11	6,345	2,3496	0,7084
Нейтрофилы палочкоядерные	Отсутствуют	3	16,933	6,5033	3,7547
	Присутствуют	11	18,800	7,4646	2,2507
Нейтрофилы сегментоядерные	Отсутствуют	3	31,533	7,8213	4,5157
	Присутствуют	11	31,200	11,3480	3,4215
Эозинофильные метаиелоциты	Отсутствуют	2	0,600	0,5657	0,4000
	Присутствуют	11	0,382	0,2442	0,0736
Эозинофилы палочкоядерные	Отсутствуют	3	0,533	0,4163	0,2404
	Присутствуют	11	0,764	0,3075	0,0927
Эозинофилы сегментоядерные <i>p=0,017</i>	Отсутствуют	3	1,533	1,2858	0,7424
	Присутствуют	11	0,655	0,3698	0,1115
Сумма гранулоцитарного ростка	Отсутствуют	3	62,333	5,6580	3,2667
	Присутствуют	11	66,309	5,6670	1,7087
ИСН	Отсутствуют	3	0,233	0,0577	0,0333
	Присутствуют	11	0,322	0,1202	0,0362
Моноциты	Отсутствуют	3	3,467	1,1719	0,6766
	Присутствуют	11	2,764	1,0538	0,3177
Лимфоциты <i>p=0,058</i>	Отсутствуют	3	16,333	5,6012	3,2338
	Присутствуют	11	11,545	3,0068	0,9066
Плазматические клетки	Отсутствуют	3	0,8000	0,52915	0,30551
	Присутствуют	11	0,7091	0,58899	0,17759
Нормобласты базофильные	Отсутствуют	3	1,000	0,8000	0,4619
	Присутствуют	11	0,945	0,6817	0,2055
Нормобласты полихроматофильные	Отсутствуют	3	8,667	6,8712	3,9671
	Присутствуют	11	9,473	3,4575	1,0425
Нормобласты оксифильные	Отсутствуют	3	6,067	1,0066	0,5812
	Присутствуют	11	7,345	2,3935	0,7217
СЭР	Отсутствуют	3	15,733	8,4198	4,8612
	Присутствуют	11	17,764	5,9133	1,7829
ИСЭ	Отсутствуют	3	0,9333	0,05774	0,03333
	Присутствуют	11	0,9455	0,05222	0,01575
ЛЭС	Отсутствуют	3	6,333	3,1390	1,8123
	Присутствуют	11	5,109	2,4081	0,7261

Примечание. ЛЭС – лейкоэритронормобластическое соотношение, ИСН – индекс созревания нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GLOBOCAN 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>. Accessed: 14.12.2021.
- International Agency for research of cancer. 2020. Available at: <http://globacan.iarc.fr> accessed on day/month/year. Accessed: 14.12.2021.
- Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чития Л.В., и др. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(2):34-9 [Pokatayev IA, Stenina MB, Chitia LV, et al. Retrospective analysis of chemotherapy efficacy in platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer. *Vestn. RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2009;20(2):34-9 (in Russian)].
- Румянцев А.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(1):31-7 [Rumyantsev AA, Pokataev IA, Tjulandina AS, Tjulandin SA. Surgical quality issues in ovarian cancer patients. *Malignant Tumours*. 2018;8(1):31-7 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-1-31-37
- Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Рос. биотерапевт. журн*. 2018;17(1):53-7 [Ryabchikov DA, Beznos OA, Dudina IA, et al. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(1):53-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология*. 2013;1:12-8 [Tupitsyn NN. Tsirkuliruiushchie i disseminirovannye rakovye kletki pri rake molochnoi zhelezy i rake iaichnikov. *Onkoginekologija*. 2013;1:12-8 (in Russian)].
- Бесова Н.С., Обаревич Е.С., Давыдов М.М., и др. Прогностическое значение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка до начала противоопухолевой терапии. *Фарматека*. 2017;17(350):62-6 [Besova NS, Obarevich ES, Davydov MM, et al. Prognosticheskoe znachenie disseminirovannykh opukholevykh kletok v kostnom mozge bol'nykh disseminirovannym rakom zheludka do nachala protivopukholevoy terapii. *Farmateka*. 2017;17(350):62-6 (in Russian)].
- Chernysheva O, Markina I, Demidov L, et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8:627. DOI:10.3390/cells8060627; PMID: 31234438
- Flatmark K, Borgen E, Nesland JM, et al. Disseminated tumour cells as a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;104:1434-9.
- Lilleby W, Stensvold A, Mills IG, Nesland JM. Disseminated tumor cells and their prognostic significance in nonmetastatic prostate cancer patients. *Int J Cancer*. 2013;133:149-55.
- Джуманазаров Т.М., Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., и др. Детекция диссеминированных опухолевых клеток и их взаимосвязь с популяцией костномозговых лимфоцитов у больных немелкоклеточным раком легкого. *Современная Онкология*. 2020;22(3):94-9 [Djumanazarov TM, Chulkova SV, Tupitsyn NN, et al. Detection of disseminated tumor cells and their relationship with a population of bone marrow lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):94-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.3.200137
- Чулкова С.В., Чернышева О.А., Маркина И.Г., и др. Стволовые опухолевые клетки меланомы. Поражение костного мозга. Обзор и представление собственных данных. *Вестн. Рос. научного центра рентгенорадиологии*. 2019; 4:182-97 [Chulkova SV, Chernysheva OA, Markina IG, et al. Stem tumor cells of melanoma. Bone marrow involvement. Review and own data. *Vestn. Ros. nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2019; 4:182-97 (in Russian)].
- Bartkowiak K, Effenberger KE, Harder S, et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res*. 2010;9:3158-68. DOI:10.1021/pr100039d; PMID: 20423148
- Sai B, Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy. *J Cell Mol Med*. 2018;22:5776-86. DOI:10.1111/jcmm.13867; PMID: 30255991
- Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(4):238-47. DOI:10.1038/nrc3910; PMID:25801619
- Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоза*. 2018;6(1):109-32 [Markina IG, Tupitsyn NN, Mikhailova IN, Demidov LV. Gematogennoe metastazirovanie opukholei: kluichevye momenty i evoliutsioniruiushchie paradigmy. *Immunologija gemopoeza*. 2018;6(1):109-32 (in Russian)].
- Braun S, Schindlbeck C, Hepp F, et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):368-75.
- Schindlbeck C, Hantschmann P, Zerzer M, et al. Prognostic impact of Ki67, p53, human epithelial growth factor receptor 2, topoisomerase IIalpha, epidermal growth factor receptor, and nm23 expression of ovarian carcinomas and disseminated tumor cells in the bone marrow. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1047-55.
- Wimberger P, Heubner M, Otterbach F, et al. Influence of platinum-based chemotherapy on disseminated tumor cells in blood and bone marrow of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):331-8.
- Fehm T, Becker S, Bachmann C, et al. Detection of disseminated tumor cells in patients with gynecological cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):942-7.
- Banys M, Solomayer EF, Becker S, et al. Disseminated tumor cells in bone marrow may affect prognosis of patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):948-52.
- Чигринова Е.В., Бокин И.И., Жордания К.И., и др. Микрометастазы в костном мозге у больных раком яичников – новая проблема? *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007;1-2:59-64 [Chigrinova YV, Bokin II, Zhordania KI, et al. Bone marrow micrometastases in patients with ovarian cancer: is it a new problem? *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2007;1-2:59-64 (in Russian)].
- Fehm T, Banys M, Marth C, et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow is an independent prognostic factor in primary ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*. 2012;15:5042. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.5042
- Мкртчян В.А., Воротников И.К., Чернышева О.А., и др. Взаимосвязь между NK-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли и эритропозом. *Онкогинекология*. 2019;3:4-13 [Mkrtychian VA, Vorotnikov IK, Chernysheva OA, et al. Vzaimosviaz' mezhdu NK-kletkami kostnogo mozga bol'nykh rakom molochnoi zhelezy i biologicheskimi osobennostiami opukholi i eritropozom. *Onkoginekologija*. 2019;3:4-13 (in Russian)].
- Тимонова Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвьязников С.О., и др. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(1):55-67 [Timonina EG, Tupitsyn N N, Podvyaznikov SO, et al. Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value. *Head and Neck Tumors*. 2016;6(1):55-67 (in Russian)].
- Тупицын Н.Н., Чэн Ц., Зейналова П.А. Иммунофенотипическое изучение дифференцировки эритрокариоцитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Рос. биотерапевт. журн*. 2018;17(4):52-7 [Tupitsyn NN, Jiao C, Zeynalova PA. Immunophenotypic study of bone marrow erythrocyte differentiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(4):52-7 (in Russian)].
- Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Стилиди И.С., и др. Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников. *Мед. алфаум*. 2021;10:39-47 [Chulkova SV, Kozhonalieva AM, Stylydi IS, et al. Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer. *Medical Alphabet*. 2021;10:39-45 (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-10-39-45
- Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Палладина А.Д., и др. Характеристика гранулоцитарного роста костного мозга у больных раком яичников: взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками. *Онкогинекология*. 2020;4(36):26-36 [Chulkova SV, Kozhonalieva AM, Stilydi IS, et al. Characteristic of granulocytic bone marrow lineage in patients with ovarian cancer: its relation to the clinical and morphological features. *Onkoginekologija*. 2020;4(36):26-36 (in Russian)].
- Крохина О.В. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. *Иммунология гемопоза*. 2007;2(4):116-32 [Krokhina OV. Immunocytological diagnosis of breast cancer micrometastases in the bone marrow. *Immunology of Hematopoiesis*. 2007;2(4):116-32 (in Russian)].
- Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. М., 2018 [Lugovskaia SA, Pocht'ar' ME. Morfologija kletok kostnogo mozga v norme i patologii, interpretatsiia mielogramm. Moscow, 2018 (in Russian)].
- Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 1. М., 2002 [Vorob'ev AI. Rukovodstvo po gematologii. T. 1. Moscow, 2002 (in Russian)].
- Cui L, Kwong J, Wang CC, et al. Prognostic value of circulating tumor cells and disseminated tumor cells in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2015;8:38. DOI:10.1186/s13048-015-0168-9

Статья поступила в редакцию /
The article received: 19.11.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU