

# Nye metoder for å påvise tidlig spredning ved brystkreft

---

REDAKSJONELT

NAUME B

---

De fleste som behandles for brystkreft har på diagnosetidspunktet ingen tegn til metastaser. Likevel vil omtrent 30% dø av brystkreftsykdommen i løpet av de neste ti årene (1), som uttrykk for at de hadde skjult systemisk spredning allerede på operasjonstidspunktet. Det er således nødvendig å finne frem til bedre metoder for å peke ut pasienter med høy risiko for senere tilbakefall.

I løpet av de siste ti årene er det utviklet teknikker for å påvise mikrometastaser i aspirat fra beinmarg. Ved hjelp av antistoffer som reagerer mot epiteliale antigener, analyseres beinmargscellene for tilstedeværelsen av enkeltstående karsinomceller. Bruk av slike immuncytokjemiske teknikker har resultert i påvisning av mikrometastaser hos 10-45% av brystkreftpasientene (2, 3).

Den store variasjonen i positive funn skyldes sannsynligvis bruk av forskjellige antistoffer med forskjellig spesifisitet til epitelceller, forskjellig grad av kryssreaktivitet med de hematopoetiske cellene i beinmargen og i antall celler som har vært undersøkt ( $0,5-2 \times 10^6$ ) (4). Til tross for dette er påvisning av mikrometastaser vist å kunne forutsi et senere tilbakefall (2, 3). Dette gir håp om at slik diagnostikk kan få praktisk klinisk betydning. Det er imidlertid fortsatt et stort behov for metodisk standardisering, forbedret spesifisitet og reproduserbarhet.

Ved Det Norske Radiumhospital er det utført et omfattende arbeid for å kartlegge spesifisiteten til den standardmetoden som de fleste internasjonalt benytter seg av i dag (5). Det er oppdaget falskt positive resultater ved bruk av metoden, og årsaken er langt på vei avslørt. Derfor kan vi nå komme frem til pålitelige diagnostiske resultater ved å utføre kontrollanalyser.

Pantel og medarbeidere har rapportert at i over halvparten av beinmargsprøvene som er positive for mikrometastaser, påvises det kun 1-2 tumorceller per million undersøkte beinmargsceller (6). For å øke sensitiviteten og reproduserbarheten er det behov for å analysere betydelig større mengder beinmargsceller enn det som praktisk er mulig ved bruk av dagens standardmetode.

Ved Radiumhospitalet har man derfor gjennom de senere årene arbeidet med immunmagnetiske teknikker i påvisningen av tumorcellene (7, 8). Tumorceller anrikes ved bruk av magnetiske partikler, og på den måten kan vi undersøke et ti ganger større beinmargsprøvevolum enn ved standardmetoden. Det utvikles i tillegg molekylære påvisningsmetoder basert på revers transkriptase-polymerase kjedereaksjonsmetodikk, for

å påvise tumorceller etter immunmagnetisk anrikning.

I april 1995 ble det igangsatt en stor studie støttet av Den Norske Kreftforening for å avklare betydningen av å påvise enkeltstående kreftceller i beinmargen hos pasienter med primært operabel brystkreft. Dette er et samarbeidsprosjekt mellom flere sykehus.

Det skal i løpet av en treårsperiode utføres beinmargaspirasjon i forbindelse med primæroperasjonen på nær 1000 pasienter. Alle beinmargene blir undersøkt ved Radiumhospitalet med henblikk på kreftceller. Både standard immuncytokjemisk metode og nye immunmagnetiske metoder benyttes i diagnostikken. Funnene vil så bli korrelert til eksisterende prognostiske faktorer.

Pasientene vil gjennomgå standardbehandling og oppfølging, og residiv og overlevelse vil registreres og korreleres til de mikrometastatiske undersøkelsesfunn. Internasjonalt vil dette bli en av de største kliniske undersøkelsene for påvisning av enkeltstående kreftceller i beinmargen.

Vi kan således bidra til å avklare hvor stor betydning påvisning av mikrometastaser har ved brystkreft og hvorvidt dette bør bli en rutineundersøkelse for utvelgelse av risikopasienter til videre terapi.

Pasienter med lokalisert brystkreft og mer enn åtte positive lymfeknuter får tilbud om å delta i en nordisk behandlingsstudie for utprøving av høydosekjemoterapi med autolog stamcellestøtte. Som ledd i oppfølgingen vil de norske pasientene gjentatte ganger bli undersøkt med henblikk på mikrometastaser. Ved å følge utviklingen under behandlingen og oppfølgingen kan det la seg gjøre å registrere eventuell behandlingssvikt lang tid før en metastase vil være klinisk påvisbar. Dette vil gi mulighet til å endre terapistrategi underveis i kreftbehandlingen. I tillegg er det både internasjonalt og ved Radiumhospitalet stor interesse for å karakterisere de mikrometastatiske tumorcellene som påvises i beinmargen (4). Ved å undersøke forekomsten av forskjellige markører på tumorcellene, er målsettingen å kunne skreddersy kreftbehandlingen etter tumorcelletype.

Mikrometastaser kan også påvises ved flere andre cancerformer. Undersøkelser med henblikk på mikrometastaser i beinmarg kan altså bli et diagnostisk prinsipp ved flere av de hyppigst forekommende kreftformene.

*Bjørn Naume*

---

#### LITTERATUR:

1. Raabe N, Fosså S, Kåresen R. Primær invasiv cancer mammae i Oslo 1980-89. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117:3778-83.
2. Kvalheim G. Detection of occult tumour cells in bone marrow and blood in breast cancer patients - methods and clinical significance. Acta Oncol 1996; 35: 13-8.
3. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, Von Minckwitz G, Solomayer EF et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1652-8.
4. Pantel K, Felber E, Schlimok G. Detection and characterization of residual disease in breast cancer. J Hematother 1994; 3: 315-22.
5. Borgen E, Beiske K, Trachsel S, Nesland J, Kvalheim G, Herstad T et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow. Unspecific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. J Pathol 1998; akseptert for publisering.
6. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann D, Schmaus W, Gath H et al. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. J Hematother 1994; 3: 165-73.
7. Fodstad O, Høifødt HK, Rye PD, Trones GE, Beiske K. New immunobead techniques for sensitive detection of malignant cells in blood and bone marrow. Abstrakt. Proceedings of the American Association for Cancer Research 1996; 37:214.

8. Naume B, Borgen E, Beiske K, Herstad T, Ravnås G, Renolen A et al. Immunomagnetic techniques for the enrichment and detection of isolated breast carcinoma cells in bone marrow and peripheral blood. *J Hematother* 1997; 6: 103-13.

---

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Lægeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske lægeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no