**Гриценко Петро Олексійович. Діагностика та прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані: імуноморфологічні аспекти : дис... канд. мед. наук: 14.03.02 / Дніпропетровська держ. медична академія. — Д., 2007. — 148арк. — Бібліогр.: арк. 130-148**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Гриценко П.О. Діагностика та прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані: імуноморфологічні аспекти.-**Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 - патологічна анатомія.- Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, Дніпропетровськ, 2007.Дисертаційна робота присвячена вивченню експресії молекулярних маркерів в плоскоклітинних раках гортані для удосконалення діагностики та прогнозування подальшого клінічного перебігу захворювання.В дослідженні проведено аналіз експресії фракцій цитокератинів, онкопротеїнів р53 та bcl-2, проліферативної активності (на основі експресії Кі-67) в пухлинах в залежності від ступеня диференціювання, наявності метастазів, виникнення рецидивів, ефективності проведеного хіміопроменевого лікування.Визначено діагностичне, прогностичне й передбачувальне значення кожного маркера біологічних властивостей. Встановлено імунофенотипи раків гортані, що відповідають кожному ступеню диференціювання пухлин з високим ризиком метастазування, рецидивування, ймовірною чутливістю до хіміотерапії і променевого лікування.Запропоновано комплекс маркерів, що дозволяють уточнити гістологічний ступінь диференціювання пухлини (фракції цитокератинів), прогнозувати ймовірність метастазування та розвитку рецидивів протягом першого року (експресія онкобілків р53 і bcl-2, висока проліферативна активність), передбачати можливу ефективність проведення хіміотерапевтичного (відсутність експресії онкобілку р53) та променевого лікування (відсутність експресії онкобілку bcl-2, висока проліферативна активність). |

 |
|

|  |
| --- |
| В дисертації проведене теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання з вивчення експресії імуногістохімічних маркерів в плоскоклітинних раках гортані, яке полягає в удосконаленні критеріїв визначення ступеня диференціювання раків, виявленні факторів прогнозування їх подальшого клінічного перебігу, а саме можливого розвитку метастазів та рецидивів, визначенні факторів передбачення можливого ефекту проведення променевої та хіміотерапії. Отримані дані є підґрунтям для подальших наукових досліджень в галузі патологічної анатомії, оториноларингології, онкології.1. У плоскоклітинних раках гортані та тканині їх метастазів у лімфатичні вузли завжди відзначається експресія високомолекулярних цитокератинів СК34вЕ12. Найбільша інтенсивність реакцій спостерігається в центральних відділах ракових осередків, особливо в ракових перлинах плоскоклітинних зроговілих раків гортані. Існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії високомолекулярних цитокератинів в плоскоклітинних раках гортані та ступенем гістологічного диференціювання (r=+0,63). Співвідношення слабкої, помірної та вираженої експресії СК34вЕ12 в високодиференційованих раках складає 1:2,5:8,8, в помірнодиференційованих - 1:2,5:4,8, і в низькодиференційованих - 1:2,0:2,3.
2. У плоскоклітинних раках гортані експресія цитокератину 19 спостерігається в 41,5% випадків. Реакція має одноманітний вид в усій пухлинній паренхімі. Серед високодиференційованих пухлин реакція визначається в 24,5% спостережень, помірнодиференційованих - в 42,7%, низькодиференційованих - в 62,5%. Існує зворотний кореляційний зв'язок між експресією СК19 та ступенем гістологічного диференціювання (r=–0,78).
3. Експресія білка Кi-67 є показником проліферативної активності пухлин та в раках гортані має середній показник 32,7±2,57%. Аналіз показників індексу проліферації в клінічних групах дозволив визначити діапазони значень параметра: при індексі проліферації більше 30% проліферативна активність розцінюється як висока, у діапазоні від 21% до 30% - як помірна, 20% і менше - як низька. Раки з високою проліферативною активністю складають 50,7%. Підвищення проліферативної активності відзначається в клітинах периферії ракових осередків та в зонах вираженого інвазивного росту. Параметри проліферативної активності клітин метастазів раку гортані співвідносяться з показниками індексу проліферації первинної пухлини або перевищують їх на 5-10%. Існує зворотний кореляційний зв’язок між показниками індексу проліферації та ступенем гістологічного диференціювання (r=–0,47). Плоскоклітинні раки гортані з високою проліферативною активністю в групі високодиференційованих пухлин складають 36,7%, серед помірнодиференційованих - в 52,4%, низькодиференційованих - 65,6%.
4. Проліферативна активність раків гортані має прогностичне значення щодо подальшого перебігу захворювання. Висока проліферативна активність (ІП більше 30%) в раках гортані з наявністю метастазів у лімфовузли зустрічається в 61,6%, в раках без метастазів – в 37,6%. Існує прямий кореляційний зв'язок рівня експресії Кi-67 з наявністю метастазів (r=+0,59). Серед випадків раків гортані, в яких протягом першого року після лікування розвинулись рецидиви, високий рівень проліферативної активності зустрічається в 60,9%, серед раків з безрецидивним перебігом - в 46,1%. Існує прямий кореляційний зв'язок між проліферативною активністю та раннім розвитком рецидивів (r=+0,38).
5. Проліферативна активність в плоскоклітинних раках гортані має передбачувальне значення щодо можливої ефективності променевої терапії. В раках з високим ефектом від проведеної променевої терапії високий рівень ІП зустрічається в 64,3%, в той час як серед раків з низьким ефектом – в 41,3%. Існує прямий кореляційний зв'язок проліферативної активності з чутливістю раків гортані до променевої терапії (r=+0,56).
6. Експресія онкопротеїну р53 спостерігається в 57,6% випадків плоскоклітинних раків гортані. Переважає рівномірний характер розподілу клітин з позитивним статусом у пухлинній паренхімі. Статус тканини метастазів раку гортані за онкобілком р53 відповідає такому у первинній пухлині. Експресія онкопротеїну р53 має прогностичне значення щодо перебігу раків гортані. Серед раків гортані з метастазами в лімфатичні вузли р53-позитивними є 67,0%, серед неметастатичних пухлин - 46,2%. Існує прямий кореляційний зв'язок експресії р53 з наявністю метастазів в раках гортані (r=+0,52). Раки гортані в яких розвинулись рецидиви протягом першого року мають експресію р53 в 65,6% випадків, пухлини без розвитку рецидивів – в 53,9%. Існує прямий кореляційний зв'язок експресії р53 з раннім розвитком рецидивів (r=+0,31).
7. Статус пухлини за р53 має передбачувальне значення щодо можливої ефективності хіміотерапії. Раки гортані з високим ефектом від проведеного хіміотерапевтичного лікування виявляють експресію р53 в 44,9% спостережень, раки з низьким ефектом від лікування – в 71,0%. Існує зворотний зв'язок між експресією р53 та ефективністю проведеної хіміотерапії (r=–0,65).
8. Реакція з онкобілком bcl-2 в плоскоклітинних раках гортані виявляється в 22,9% випадків. Переважає дифузний тип розподілу позитивних клітин в пухлині. Рівень експресії bcl-2 в тканині метастазу та первинному раці гортані відповідають один одному. Експресія білку bcl-2 має прогностичне значення щодо подальшого перебігу процесу. Раки гортані з наявністю метастазів у регіональні лімфовузли показують експресію bcl-2 в 27,7% випадків, пухлини без метастазів – в 17,2%. Існує прямий кореляційний зв'язок експресії bcl-2 з наявністю метастазів (r=+0,34). Реакція з bcl-2 в раках з виникненням рецидивів протягом першого року виявляється в 34,4%, в раках з безрецидивним перебігом – в 17,7%. Існує прямий кореляційний зв'язок між експресією bcl-2 та раннім розвитком рецидивів (r=+0,46). Статус пухлини за bcl-2 має передбачувальне значення щодо можливої ефективності променевої терапії. Експресія bcl-2 визначається у випадках з високим ефектом від проведеного променевого лікування в 14,3%, серед раків з низьким ефектом лікування – в 32,6%. Існує зворотний кореляційний зв'язок експресії bcl-2 з ефектом проведеної променевої терапії (r=–0,51).
 |

 |