

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНІ З РІЗНИМ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. В.В. Березнюк)  
Дніпропетр. держ. мед. академії*

Перебіг пухлинного процесу залежить, насамперед, від його гістологічного типу. Абсолютна більшість (95-98%) злоякісних пухлин гортані представлена плоскоклітинним раком. Велике значення має ступінь диференціювання новоутворень, що обумовлена вираженістю клітинного поліморфізму, станом ядер, ступенем клітинної катаплазії та ін. [1, 3, 4, 15].

Ріст пухлини в області межі інвазії може бути експансивним або інфільтративним чи відбувається за обома варіантами одночасно. Експансивна модель росту характеризується великими пухлинними осередками з чіткими краями і асоціюється з кращим прогнозом. Інфільтративна модель характеризується розрізненими маленькими, неправильної форми тяжами або поодинокими клітинами пухлини і супроводжується більш агресивним перебігом. Глибина інвазії та модель росту рака гортані є кращим індикатором прогнозу, ніж розмір новоутворення, що дозволяє визначати можливість органозберігаючих методів лікування [9].

Враховуються також мітотичний режим, глибина інвазії пухлини, ступінь лімфоїдної інфільтрації. Велике значення має дослідження мітотичного режиму: мітотичний індекс, що відбиває мітотичну активність, тобто відсоток клітин, що діляться, від всієї популяції; відносна кількості всіх патологічних мітозів; процентний вміст окремих видів патологічних мітозів. Головною особливістю мітотичного режиму клітин злоякісних новоутворень є різке зростання числа патологічних мітозів, особливо К-мітозів зі злипанням або розсіюванням гіперспіралізованих хромосом, перевага метафаз над іншими стадіями мітозу [2, 5].

Важливим фактором агресивності пухлини вважається ріст в стінку і, особливо, в просвіт кровоносних та лімфатичних судин, як одна з передумов і етап метастазування. Інвазія раку в малі нерви діаметром до 1 мм асоціюється з високим ризиком виникнення місцевих рецидивів, розвитком метастазів у регіональні лімфовузли та низьким виживанням пацієнтів. Значну роль в цих процесах відіграє щільність кровоносних [6-8, 14] та лімфатичних судин у паренхімі новоутворення, як показник неоваскулогенезу [10, 11].

Обов'язковим елементом прогнозування процесу є вивчення країв резекції видаленої пухлини після хірургічного втручання з приводу раку гортані. Виявлення новоутворення ближче за 0,5 см від краю резекції розцінюється як «позитивні хірургічні краї» і корелює з виникненням рецидивів та регіонарним метастазуванням [12, 13].

**Метою роботи** було вивчення класичних морфологічних особливостей плоскоклітинного рака гортані з різним клінічним перебігом захворювання для його подальшого прогнозування та визначення найбільш оптимальних сучасних методів діагностики біологічних властивостей пухлин.

### **Матеріали та методи**

Проведено ретроспективний аналіз клініко-анатомічного матеріалу, отриманого у 458 хворих під час хірургічного втручання і діагностичних біопсій з приводу раку гортані III-IV стадій (T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>) в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2001 по 2007 р. Вік

пацієнтів коливався від 30 до 74 р., середній вік складав  $55,7 \pm 5,3$  роки.

Для виконання морфологічного дослідження операційний і біопсійний матеріал від хворих фіксувався в 10% нейтральному формаліні. Після фіксації й проводки за стандартними протоколами матеріал забарвлювався гематоксиліном і еозином та досліджувався за рутинним мікроскопічним способом з визначенням форми, ступеня диференціювання й розповсюдження рака. Для проведення морфологічного дослідження застосовували парафінові блоки операційного та біопсійного матеріалу при наявності рака гортані та його метастазів у лімфатичні вузли. Для отримання зрізів використовувався мікротом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340), що дозволило готувати серійні зрізи та оцінювати тотожні ділянки пухлинної тканини при подальшому проведенні ІГХ реакцій. Парафінові зрізи товщиною 4-6 мкм забарвлювалися гематоксиліном та еозином за стандартною методикою та ретельно досліджувались під мікроскопом. Мікроскопія здійснювалась за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS із застосуванням об'єктивів  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

### **Результати досліджень**

У всіх 458 спостереженнях виявлено плоскоклітинний рак різного ступеня зрілості. Більшість з них (281 випадків, 61,4%) були зроговілими. Вираженість зроговіння коливалась в широких межах - від значної з кератинізацією до 60% пухлинних клітин і утворенням великих «ракових перлин» до незначної, тобто з ознаками зроговіння в невеликій кількості клітин центральних відділів окремих ракових осередків. Інтенсивність зроговіння варіювала у різних ділянках в межах однієї пухлини, з більшою вираженістю в поверхневих відділах, ніж в зонах інвазивного росту.

У деяких випадках було відмічено зв'язок новоутворення з диспластично й неопластично зміненим епітелієм гортані, з поширенням пухлинної тканини в підлеглі шари у вигляді розгалужених ракових осередків. Клітинний поліморфізм був виражений у різному ступені, досягаючи максимальних значень в низькодиференційованих

пухлинах. При високо- і помірнодиференційованому плоскоклітинному раку гортані (ПРГ) відзначалася гетерогенність клітинного складу різних ділянок осередків. Так, у частині спостережень відмічались чіткі ознаки диференціювання в клітинах центральних ділянок, більше виражені в зроговілих пухлинах. У новоутвореннях низького ступеня диференціювання клітинний склад у всіх відділах ракових осередків мав однорідний вигляд.

Різні ділянки ПРГ мали істотні відмінності за своєю будовою. При порівнянні поверхневих відділів пухлини з ділянками глибокого інвазивного росту виявлено, що ракові осередки в останніх були більш розрізнені між собою, мали, як правило, менші розміри, їх форма була видовженою, в окремих випадках з утворенням тяжів шириною в 1-3 клітини. Клітинний поліморфізм в цих зонах був, як правило, вищим, а в ряді випадків ступінь диференціювання глибоких ділянок раків був нижчим, досягаючи різниці в 1 групу ранжировки. У деяких випадках ПРГ у цих ділянках ознаки зроговіння були відсутні.

Запальна реакція виявлялась у вигляді інфільтрації утворення лімфоцитами, плазмочитами, нейтрофільними сегментоядерними лейкоцитами та гістіоцитами. Інколи, в основному при раку з ознаками зроговіння, в інфільтраті у великій кількості були присутні еозинофіли. Вираженість реакції варіювала від одиничних лейкоцитів до густого інфільтрату на протязі всієї паренхіми пухлини. Звичайно лейкоцити розташовувалися в прилеглій до новоутворення стромі у вигляді кільця навколо ракових осередків. У паренхімі пухлини інфільтрація виявлялася рідше, головним чином, у вигляді поодиноких нейтрофільних сегментоядерних лейкоцитів. Цікавим є також той факт, що вираженість реакції знижувалася в глибоких зонах інвазивного росту, сягаючи максимуму в поверхневих відділах новоутворення.

При вивченні матеріалу, отриманого з пухлин до й після проведених курсів неoad'ювантної терапії, нами відмічені деякі особливості. У більшості випадків після лікування спостерігалось значне зменшення кількості пухлинної паренхіми, у декількох – її повне зникнення. При цьому в тканині

новоутворення визначалися осередки некрозу, збільшення інтенсивності запальної інфільтрації, розвиток склерозу. При плоскоклітинному зроговілому раку мало місце посилення утворення рогової речовини, відбувалась загибель периферичних клітин осередків, на місці пухлини зустрічались тільки залишки рогових мас, що розсмоктувались гігантськими багатоядерними клітинами сторонніх тіл.

У частини пацієнтів (250 випадків, 54,6%), відібраних в групі дослідження, при аналізі операційного матеріалу були виявлені метастази в лімфатичні вузли шії (табл. 1). Пухлинна тканина, як правило, визначалася в периферичних відділах лімфовузлів у вигляді окремих клітин або осе-

редків, що зливаються, часто з розвитком вираженого склерозу. Розповсюдження метастазів варіювало від одиничних ракових клітин до повного заміщення лімфоїдної тканини новоутворенням з проростанням у навколишню жирову клітковину й прилеглі м'язи. У більшості спостережень не виникало труднощів при діагностиці метастазів, за винятком декількох випадків, коли вони були представлені поодинокими клітинами, особливо на фоні існуючої фолікулярної або синусової гіперплазії лімфовузлів. При порівнянні морфології первинної пухлини й метастазів суттєвих відмінностей не виявлено, варто підкреслити тільки те, що будова метастазу більше відповідала інвазивним ділянкам первинного новоутворення.

Таблиця 1

Частота метастазування серед різних гістологічних варіантів ПРГ

Гістологічний діагноз	З метастазами	Без метастазів
	число спостережень ПРГ	
Зроговілий ПРГ	101 (35,9%)	180 (64,1%)
Незроговілий ПРГ	149 (84,2%)	28 (15,8%)
Всього	250 (54,6%)	208 (45,4%)

При порівнянні кількості пухлин з метастазами зі зроговінням і без нього визначено деякі відмінності. Так, в останній групі рівень метастазування був на 48,3% вищим, що було достовірно.

Був проведений також аналіз залежності частоти метастазування від ступеня гістологічного диференціювання. Як видно з табл. 2, кількість випадків рака з метастазами прогресивно збільшувалась зі зниженням ступеня диференціювання. Тільки в 2-й групі

ці показники приблизно відповідали середнім значенням. При цьому кількість хворих з метастазами при низькодиференційованому ПРГ була на 15,1% більшою, ніж при помірnodиференційованому, і на 38,2% – в порівнянні з високодиференційованим.

У 98 пацієнтів (21,4%) спостерігалися рецидиви протягом першого року після лікування. При цьому, як видно з табл. 3, рецидиви розвивались частіше у осіб з незроговілим ПРГ.

Таблиця 2

Частота метастазування серед ПРГ в залежності від ступеня диференціювання

Гістологічний діагноз	Кількість хворих з ПРГ		
	всього	з метастазами	без метастазів
Високодиференційований ПРГ	109 (23,8%)	42 (38,5%)	67 (61,5%)
Помірnodиференційований ПРГ	276 (60,3%)	170 (61,6%)	106 (38,4%)
Низькодиференційований ПРГ	73 (15,9%)	56 (76,7%)	17 (23,3%)
Всього	458	250 (54,6%)	208 (45,4%)

Таблиця 3

## Частота розвитку рецидивів серед різних гістологічних варіантів ПРГ

Гістологічний діагноз	Число хворих на ПРГ	
	з рецидивами	без рецидивів
Зроговілий ПРГ	35 (12,5%)	246 (87,5%)
Незроговілий ПРГ	63 (35,6%)	114 (64,4%)
Всього	98 (21,4%)	360 (78,6%)

Таблиця 4

## Частота розвитку рецидивів у хворих на ПРГ в залежності від ступеня його диференціювання

Гістологічний діагноз	Число хворих на ПРГ	
	з рецидивами	без рецидивів
Високодиференційований ПРГ	13 (11,9%)	96 (88,1%)
Помірнодиференційований ПРГ	40 (14,4%)	236 (85,5%)
Низькодиференційований ПРГ	45 (61,6%)	28 (38,4%)
Всього	98 (21,4%)	360 (78,6%)

Дані щодо частоти рецидивування ПРГ різного ступеня зрілості, наведені в табл. 4 і демонструють збільшення кількості випадків рецидивування у хворих на ПРГ відповідно до зниження ступеня диференціювання пухлини.

Низькодиференційовані новоутворення рецидивували в 4,3 рази частіше, ніж помірнодиференційовані, й у 5,2 рази частіше, ніж високодиференційовані.

Одним з морфологічних параметрів, що найчастіше визначаються в пухлинах, є ступінь диференціювання. Гістологічний ступінь диференціювання, який визначається традиційно на підставі вираженості морфологічного атипізму не завжди точно відповідає функціональному атипізму новоутворення, а значить, не повною мірою відбиває його біологічні властивості. Одним із способів, який дозволяє уточнити цей аспект, є вивчення спектру синтезованих раковою клі-

тиною білків, зокрема цитокератинів, з наступним порівнянням його з характерним для нормальної епітеліальної клітини набором.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що до цього часу не існує однозначних підходів для оцінки біологічних властивостей тканин, їх ролі при діагностиці та прогнозі перебігу ПРГ. Суперечливі результати підтверджують необхідність проведення подальшого вивчення для остаточного з'ясування існування клініко-імунологічних і морфо-імунологічних кореляцій у тканинах хворих на рак гортані з метою можливого використання їх для діагностики, оцінки перебігу й прогнозування пухлинного процесу. Перспективи наступних розробок пов'язані з вивченням додаткових факторів які відображають біологічні властивості плоскоклітинного рака гортані.

1. Абизов Р.А. Онкоотоларингология. Лекції. – К.: “Книга плюс”, 2001. – 272 с.
2. Гасюк А.П., Сидоренко И.И., Проскурня С.А. Особенности митотического режима при плоскоклеточном раке легкого по данным биопсийного материала // Галицкий лікарський вісник. – 2003. – Т.10, №4. – С.121.
3. Заболотный Д.И. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. – №5. – С.1-24.
4. Морфологические и биологические особенности плоскоклеточного рака гортани / В.С. Алферов, А.А. Ахундов, А.И. Павловский и др. // Вестн. оториноларингологии. – 1995. – №6. – С.27-31.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 т. / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т.1. – 560 с.
6. Прогностичне значення глибини та малюнку інвазії при раку гортані / А.Ю. Барилляк, Ю.О. Поспішіль, М.Б. Крук, Ю.Р. Барилляк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – №3. – С.30-34.
7. Ушаков В.С., Иванов С.В. Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, №1. – С.56-60.
8. A comprehensive analysis of selected diagnostic methods with respect to their usefulness in evaluating the biology of neoplastic cells in patients with laryngeal cancer / W. Golusinski, J. Olofsson, Z. Szmeja et al. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 1999. – Vol. 256, N6. – P.306-311.
9. Bryne M., Jenssen N., Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value // Virchows Arch. – 1995. – Vol. 427, №3. – P.277-281.
10. Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer / N. Beasley, R. Prevo, S. Banerji et al. // Cancer Research. – 2002. – Vol. 62. – P.1315-1320.
11. Lymphatic vessel density, nodal metastases, and prognosis in patients with head and neck cancer / N. Audet, N. Beasley, C. MacMillan et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 131, №12. – P.1065-1070.
12. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity / K. Jones, R. Lodge-Rigal, R. Reddick et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1992. – Vol. 118, №5. – P.483-485.
13. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer univariate and multivariate analysis of prognostic factors / A. Gallo, V. Mancicco, M. Simonelli et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 131, №7. – P.620-625.
14. Tumor angiogenesis and p53 mutations prognosis in head and neck cancer / P. Hegde, A. Brenski, D. Caldarelli et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1998. – Vol. 124, №1. – P.80-85.
15. World Health Organization of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours / L. Barnes, J. Eveson, P. Richard, D. Sidransky (Eds.). – Lyon, France: IARC Press, 2005. – 430 p.

Надійшла до редакції 10.02.09.

© О.В. Ковтуненко, 2009

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ С РАЗНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Ковтуненко А.В. (Днепропетровск)*

*Резюме*

Работа посвящена изучению классических морфологических особенностей плоскоклеточного рака гортани с разным клиническим течением заболевания для его дальнейшего прогнозирования и определения наиболее оптимальных современных методов диагностики биологических свойств опухолей. Проведен анализ морфологических видов рака гортани в зависимости от степени гистологической дифференцировки, наличия метастазов, развития рецидивов. Полученные различия в этих группах свидетельствуют о важном диагностическом и прогностическом значении степени дифференцировки рака гортани и диктуют необходимость последующих разработок, связанных с изучением дополнительных факторов, которые отображают биологические свойства плоскоклеточного рака гортани.

#### **MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLANOCELLULAR CANCER OF LARYNX WITH DIFFERENT CLINICAL FLOW OF DISEASE**

*Kovtunenکو A.V. (Dnepropetrovsk)*

*Summary*

Work is devoted the study of classic morphological features of planocellular cancer of larynx with the different clinical flow of disease for his further prognostication and determination of the most optimum modern methods of diagnostics of biological properties of tumors. In research the analysis of morphospecies cancer of larynx is conducted depending on the degree of histological embryonization, presence of metastases, development of relapses. The got distinctions in these groups testify to the important diagnostic, prognostic value of degree of embryonization cancer of larynx and dictate the necessity of subsequent developments of the additional factors related to the study which represent biological properties of planocellular cancer of larynx.