

О.В. КОВТУНЕНКО

АНАЛІЗ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ В ПЛОСКОКЛІТИННИХ РАКАХ ГОРТАНІ

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

Проліферативна активність є однією з найважливіших біологічних властивостей пухлин і визначає не тільки темпи росту, але й для багато інших якостей новоутворень, що приводить до їх прогресії, відбиваючи їх «злоякісний потенціал». Показники проліферативної активності можуть, за певних обставин, служити одним з диференціальних критеріїв між доброякісними пухлинами й раками. Результати великої кількості робіт показали високе прогностичне значення проліферативної активності в різних видах пухлин, включаючи плоскоклітинні раки гортані (ПРГ) [1-3, 5, 14]. Активність процесів клітинної проліферації визначається як за допомогою традиційного підрахунку числа мітотичних фігур, так і завдяки маркерам проліферації, які розділені на три основні групи: маркери фракції росту (G – кількість проліферуючих клітин, тобто таких, що перебувають в G1, S і G2-фазах циклу); маркери специфічних фаз клітинного циклу; тимчасові маркери клітинного циклу. Антиген, що експресується в G1, S і G2-фазах циклу, виявляється за допомогою найбільш універсального антитіла Ki-67 [5, 8].

На теперішній час накопичено велику кількість даних відносно прогностичної значущості високого рівня проліферативної активності з негативним прогнозом захворювання. Крім того, автори продемонстрували, що високий рівень експресії Ki-67 може свідчити про потенційну чутливість пухлини до променевої терапії. При аналізі випадків рецидивування раку гортані I-II стадій після трансоральної лазерної терапії було підтверджено прогностичне значення Ki-67: високий рівень експресії (більше 15%

клітинної популяції) супроводжувався більш раннім розвитком рецидивів (у середньому протягом 23 місяців), тоді як при низькому рівні експресії цього маркера – протягом 50 місяців [9]. Аналогічні результати були отримані й для PCNA, однак прогностична цінність цього маркера була не настільки значущою [14, 15].

Була виявлена чітка кореляція високої проліферативної активності (за допомогою антитіл Ki-67 або PCNA) з наявністю секундарних змін у шийних лімфатичних вузлах. Відповідно до цього, адекватна оцінка імуногістохімічних показників проліферації дає можливість висловлювати певне припущення про наявність або відсутність прихованих метастазів з наступним проведенням відповідного превентивного лікування [14], у зв'язку із чим дані маркери (особливо Ki-67) можуть служити допоміжними критеріями при виборі методу терапії [4, 6, 9].

Кресіккі Т. та співавтори [10] у своєму дослідженні визначили, що виживаність пацієнтів з ПРГ з рівнем експресії Ki-67 більше 30% була статистично нижче, ніж у пацієнтів з експресією цього маркера менш 30%. Крім того, було відзначено статистично значиме підвищення рівня експресії Ki-67 у раках у порівнянні з нормальним епітелієм, що дозволяє, поряд з іншими параметрами, використовувати цей маркер для диференціальної діагностики злоякісних і доброякісних процесів у складних випадках.

З іншого боку, у спостереженнях окремих дослідників не було визначено прогностичного значення показників експресії маркерів проліферації [7, 13]. Так, у ПРГ не було виявлено статистично достовірної кореляції між рівнем експресії Ki-67 і

статтю, віком, ймовірністю розвитку рецидиву, T і N стадією та локалізацією пухлини. Хоча, на думку Mielscarek-Kuchta D. [11], існує зв'язок тільки с T-стадією пухлини.

Незважаючи на велику кількість отриманих суперечливих даних, Pich A. і співавтори довели, що проліферативна активність є надійним чинником прогнозування плинину злоякісних новоутворень, у тому числі й ПРГ, особливо при дотриманні умов стандартизації методів оцінки результатів, варіантів лікування та групування за локалізацією і стадією захворювання [12].

Метою роботи було вивчення індекса проліферації на основі експресії маркера Ki-67 в плоскоклітинних раках 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 458 хворих, який отримано під час хірургічного лікування і діагностичних біопсій з приводу раку гортані III - IV стадій (T3-4N0-3M0) в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова в період з 2001 по 2007р. З них неoad'ювантно отримали курс ПХТ 296 пацієнтів (схема RBMF, TP), передопераційний курс променевої терапії - 103 пацієнта, яку проводили на гамма-терапевтичних апаратах типу «Агат-С» і «Рокус-М» в статичному режимі з 2 полів, що протилежать, розмірами 6x8 і 8x10 см, ритм опромінення 5 фракцій в тиждень по 2 Гр щодня до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Гр. Вік пацієнтів коливався від 30 до 74 років, середній вік складав 55,7±5,3 роки.

Для проведення морфологічного дослідження операційний і біопсійний матеріал хворих фіксували в 10% нейтральному формаліні. Для проведення морфологічного дослідження використовували парафінові блоки операційного та біопсійного матеріалу у випадках раку гортані та його метастазів у лімфатичні вузли. Для отримання зрізів використовували мікромом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340), що дозволило готувати серійні зрізи та оцінювати

тотожні ділянки пухлинної тканини при подальшому проведенні імуногістохімічних (ІГХ) реакцій. Мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS з використанням об'єктивів ×10, ×20, ×40, ×100.

В нашому дослідженні в якості первинних використовувалися моноклональні антитіла до Ki-67 (клон MIB-1, DakoCytomation). Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення помилковопозитивних або помилковонегативних результатів. Титр антитіл підбирався індивідуально для маркера з використанням у якості розчинника спеціального розчину antibody diluent (DakoCytomation). Відповідно до рекомендацій та за нашим досвідом, використовували наступні розведення моноклональних антитіл: Ki-67 – 1:350. Наступний етап імуногістохімічного дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління EnVision (DakoCytomation). При оцінці експресії з антитілами до Ki-67 позитивною реакцією вважалося коричневе забарвлення ядер клітин. Показником експресії - індексом проліферації (ІП) - був відсоток клітин з інтрануклеарною реакцією до всієї популяції клітин, що вивчалися клітин епітелію, стромы, запального інфільтрату.

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням варіаційних статистичних методів. Визначення достовірності відмінностей ознак проводили за допомогою параметричних методів та визначення причинно-наслідкових та кореляційних зв'язків між досліджуваними параметрами об'єкту. Показники розраховували за допомогою електронних таблиць, оброблених програмою «Microsoft Office Excel» версія 2007.

Результати досліджень

У нашому дослідженні був проведений аналіз проліферативної активності ПРГ на підставі виявлення клітин, що діляться, за допомогою моноклонального антитіла Ki-67 та визначення індексу проліферації (ІП). Дане антитіло реагує з клітинами в стадії мітозу, а також з тими, що готуються або виходять з нього, що забезпечує його високу чутливість, у порівнянні з такими методами, як підрахунок кількості мітозів,

аналіз розподілу тимідінової мітки та іншими. У ході імуногістохімічного дослідження реакція виявлялась як специфічне інтрануклеарне забарвлення в пухлинних клітинах, дифузного типу у всьому ядрі, або у вигляді грудок на периферії за ходом ядерної мембрани. ІІ розраховувався як відсоток пухлинних клітин з реакцією на 1000 досліджених при морфометрії в різних полях зору. Для пухлин різних локалізацій запропоновані відповідні показники оцінки проліферативної активності. Ми користувались найбільш прийнятною класифікацією для ПРГ, відповідно до якої проліферативна активність оцінювалась як низька при ІІ у діапазоні 0-20%, помірна – 21-30%, висока – більш ніж 30%.

У збереженому нормальному епітелії гортані реакція спостерігалась в клітинах парабазального й, у меншому ступені, базального шарів, а також у вигляді поодиноких реакцій в епітелії залоз. Інтенсивність реакції в більшості випадків була низькою або помірною, частіше у вигляді грудчастого або кільцевого забарвлення ядер. Проліферативна активність нормального епітелію була невисокою, складала у середньому 4,2%. У той же час епітелій, безпосередньо прилеглий до пухлини, що часто мав ознаки гіперплазії й дисплазії, показав більш високі показники експресії Ki-67, які сягали 10-15%. Проліферативна активність епітелію залоз та інших структур також була низькою, ІІ коливався в межах 1-5%.

У клітинах раку реакція виявлялась в різних варіантах інтрануклеарного забарвлення, однак переважним був дифузний тип з інтенсивним відкладенням хромогену. У ПРГ реагували в основному клітини периферійних відділів пухлинних осередків, у напрямку до центра кількість таких клітин зменшувалась. У плоскоклітинних зроговілих раках у клітинах з ознаками зроговіння реакція, як правило, не виявлялась і в цілому кількість клітин з реакцією була меншою, ніж у випадках незроговілих раків. При порівнянні проліферативної активності в більшості випадків відзначена неоднорідність показників в різних зонах раків. Нами визначено тенденцію до збільшення частки проліферуючих клітин в області вираженого інвазивного росту в порівнянні з поверхне-

вими відділами пухлини, в окремих випадках ІІ в різних зонах пухлини відрізнявся на 15-20%.

При порівнянні показників проліферативної активності первинної пухлини та її метастазів у лімфатичні вузли відзначені значні відмінності. Більш високі значення експресії Ki-67 виявлені в клітинах метастазів, показники ІІ відповідали у більшості випадків параметрам ділянок первинної пухлини з вираженим інвазивним ростом. Це підтверджує гіпотези про те, що метастазують, як правило, самі агресивні швидкоростучі клони пухлини. Крім клітин самої пухлини ІГХ реакція спостерігалась також у частині клітин стромы, лейкоцитарного інфільтрату, ендотелію судин навколо пухлини. При цьому кількісні показники були вищими в стромі й судинах, безпосередньо прилеглих до пухлинної тканини, ніж на віддаленні або в іншій стромі гортані.

У нашому дослідженні ІІ у ПРГ коливався від 6 до 74% і в середньому склав $32,7 \pm 2,2\%$. У групі високодиференційованих ПРГ реакція з Ki-67 виявлялась, в основному, в клітинах периферійних зон пухлинних осередків, як в зроговілих, так і в незроговілих раках. Клітини центральних відділів комплексів забарвлювались набагато рідше, становлячи 10-30% від всіх клітин з наявністю реакції. ІІ в цій групі новоутворень коливався від 6 до 47% і в середньому склав $25,2 \pm 4,2\%$. Більшість раків цієї групи мали низьку проліферативну активність і тільки біля третини випадків – високу (табл. 1).

При порівнянні показників груп 2 та 3 різниця показників була недостовірною ($p > 0,05$). У групі пухлин з помірним ступенем диференціювання реакція виявлялась в більшості випадків на периферії пухлинних комплексів, однак в ряді пухлин у значній кількості в центральних ділянках. У деяких випадках забарвлення спостерігалось рівномірно по всій пухлинній тканині. Взагалі, частка проліферуючих клітин центральних ділянок становила 20-50%. ІІ у цій групі коливався від 9 до 54% і в середньому склав $33,0 \pm 2,8\%$. При цьому низька проліферативна активність виявлена лише у чверті пухлин, а більша половина раків характеризувалась високими показниками ІІ.

Проліферативна активність ПРГ різного ступеня диференціювання

Гістологічний діагноз	Всього (n)	Проліферативна активність ПРГ		
		низька 0-20%	помірна 21-30%	висока >30%
1. Високодиференційовані ПРГ M±m (%)	109	49 45,0±4,8	20 18,3±3,7	40 36,7±4,6**
2. Помірнодиференційовані ПРГ M±m (%)	276	74 26,8±2,7*	58 21,0±2,5	144 52,2±3,0*/**
3. Низькодиференційовані ПРГ M±m (%)	73	14 19,2±4,6	11 15,1±4,2	48 65,8±5,6**
Всього M±m (%)	458	137 29,9±2,1	89 19,4±1,8	232 50,7±2,3

Примітки: * $p < 0,001-0,05$ при порівнянні показників груп 1 та 2.

** $p < 0,001$ при порівнянні показників в групі (<30% - >30%).

У низькодиференційованих ПРГ реакція проявлялась у вигляді інтенсивного дифузного ядерного забарвлення. Переважним був варіант рівномірного розподілу клітин, що діляться, по паренхімі пухлини без чітких відмінностей між центральними і периферичними відділами. Показники експресії Ki-67 у раках цієї групи коливалися в широкому діапазоні, від 14 до 74% і в середньому склали $42,9 \pm 5,8\%$.

При цьому в окремих зонах, найчастіше інвазивного росту, індекс проліферації сягав 90-95%. При аналізі ПІ цієї групи було відзначено невелику частку пухлин з низькою проліферативною активністю, у той час як дві третини ПРГ мали високі показники експресії Ki-67.

Доля пухлин з високою проліферативною активністю вірогідно збільшувалась зі зниженням ступеня гістологічного диференціювання. Так, відносна кількість активно проліферуючих раків в групі низькодиференційованих пухлин була в 1,3 рази більшою, ніж серед помірнодиференційованих, та в 1,8 рази, ніж серед високодиференційованих ($p < 0,05$).

Нами визначено існування зворотного кореляційного зв'язку між показниками ПІ та ступенем гістологічного диференціювання ($r = -0,47$). У той же час кількість пухлин з помірною проліферативною активністю мала невеликі відмінності між групами хворих і відповідала середнім показникам, що

дозволило нам дійти висновку про достатність розподілу ПРГ тільки на дві групи – активно проліферуючі та інші.

При аналізі ПІ пухлин з різним клінічним перебігом також були визначені істотні відмінності. Серед ПРГ з наявністю метастазів проліферативна активність була достовірно вище, ніж у пухлинах без метастазів (середні показники склали відповідно $38,1 \pm 3,1\%$ і $26,3 \pm 3,1\%$) (табл. 2).

Більша частина з них демонструвала високу проліферативну активність, тоді як у пухлинах без метастазів переважали раки з низьким або проміжним рівнем експресії Ki-67. Кількість активно проліферуючих пухлин серед ПРГ з метастазами була переважачою, показники ПІ в порівнянні з пухлинами без метастазів були в 1,7 разів більшими ($p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок проліферативної активності з наявністю метастазів в ПРГ ($r = +0,59$). Серед пухлин з помірною проліферативною активністю значних відмінностей між групами не відзначено.

Ймовірність розвитку метастазів в ПРГ з високим ПІ була в 1,6 рази вище, ніж у пухлинах з експресією Ki-67 менше 30%.

Згідно з визначеними завданнями в дослідженні було проведено порівняльний аналіз рівня експресії Ki-67 в групах ПРГ, в яких протягом першого року розвинулися рецидиви, й пухлин з безрецидивним перебігом (табл. 3).

Таблиця 2

Показники експресії Ki-67 в ПРГ в залежності від наявності метастазів

Гістологічний діагноз	Всього (n)	Низька 0-20%	Помірна 21-30%	Висока > 30%
1. ПРГ з метастазами	250	49	46	155
M±m (%)		19,6±2,5	18,4±2,5	62,0±3,1**
2. ПРГ без метастазів	208	88	43	77
M±m (%)		42,3±3,4*/**	20,7±2,8	37,0±3,3*/**
Всього	458	137	89	232
M±m (%)		29,9±2,1	19,4±1,8	50,7±2,3

Примітки:

* p<0,001 при порівнянні показників груп 1 та 2.

** p<0,001 при порівнянні показників в групі (<30% - >30%).

Таблиця 3

ПП в групах ПРГ в залежності від розвитку рецидивів захворювання

Гістологічний діагноз	Всього (n)	Низька 0-20%	Помірна 21-30%	Висока > 30%
1. ПРГ з рецидивами	98	17	20	61
M±m (%)		17,3±3,8	20,4±4,1	62,2±4,9**
2. ПРГ без рецидивів	360	120	69	171
M±m (%)		33,3±2,5*	19,2±2,1	47,5±2,6*/**
Всього	458	137	89	232
M±m (%)		29,9±2,1	19,4±1,8	50,7±2,3

Примітки:

* p<0,001-0,05 при порівнянні показників груп 1 та 2;

** p<0,001 при порівнянні показників в групі (<30% - >30%).

Дані таблиці 3 переконливо демонструють відмінності в проліферативній активності ПРГ з різним клінічним перебігом щодо розвитку рецидивів. Середні значення експресії Ki-67 в групах з рецидивами та без склали 40,4±5,0% і 29,2±2,4% відповідно. Новоутворення з епізодом рецидивування характеризувалися більш високим ПП, більшою долею пухлин з високими показниками проліферації, на 11,5% більше ніж серед всіх пухлин і на 14,7%, ніж серед раків без рецидивів (p<0,001). Ми встановили існування прямого кореляційного зв'язку між проліферативною активністю та раннім розвитком рецидивів в ПРГ (r=+0,38). Відповідно до визначених тенденцій, ймовірність виникнення рецидивів серед ПРГ з високою проліферативною активністю була в 1,7 рази вище, ніж в решті пухлин.

Нами проведено ретроспективний аналіз показників експресії Ki-67 в ПРГ, що мали різний ефект від неоад'ювантного лікування. Позитивний ефект від лікування визначався при наявності візуального регресу пухлини та 2-6 ступенях морфологічного лікувального патоморфозу пухлини. Серед 458 хворих на рак гортані, відібраних для дослідження, 296 пацієнту був проведений курс передопераційної поліхіміотерапії та 103 пацієнтам передопераційний курс променевої терапії. Чутливість до хіміотерапії встановлено у 240 (81,1%) пацієнтів, до променевої терапії – у 48 (46,6%).

Досить цікавим уявляється аналіз рівня проліферативної активності ПРГ в залежності від проведеного лікування у вигляді курсу передопераційної терапії й досягнутого ефекту. При аналізі показників ПП не

було визначено значних відмінностей між ПРГ з різним ефектом від ПХТ ($p > 0,05$) та кореляційних зв'язків між цими показниками. Серед спостережень, де була проведена хіміотерапія, доля з високою проліфератив-

ною активністю як у групі з високим ефектом на терапію, так і в групі з неефективним лікуванням несуттєво відрізнялася від середніх показників (табл. 4).

Таблиця 4

Показники експресії Ki-67 в групах ПРГ в залежності від ефекту проведеного лікування

Гістологічний діагноз	Всього (n)	Низька 0-20%	Помірна 21-30%	Висока > 30%
1.1. ПРГ з ефектом від ПХТ	240	75	50	115
M±m (%)		31,3±3,0	20,8±2,6	47,9±3,2
1.2. ПРГ без ефекту від ПХТ	56	15	10	31
M±m (%)		26,8±5,9	17,9±5,1	55,4±6,6
2.1. ПРГ з ефектом від променевої терапії	48	7	10	31
M±m (%)		14,6±5,1	20,8±5,9	64,6±6,9**
2.2. ПРГ без ефекту від променевої терапії	55	21	11	23
M±m (%)		38,2±6,6*	20,0±5,4	41,8±6,7*
ПРГ без неoad'ювантного лікування	59	19	8	32
M±m (%)		32,2±6,1	13,6±4,5	54,2±6,5
Всього	458	137	89	232
M±m (%)		29,9±2,1	19,4±1,8	50,7±2,3

Примітки:

* $p < 0,05$ при порівнянні показників груп 2.1 та 2.2

** $p < 0,002$ при порівнянні показників в групах (<30% - >30%).

Кількість випадків з високим рівнем експресії Ki-67 була вище серед пухлин, що не відповіли на хіміотерапію, на 9,2%, що не показало достовірних відмінностей. У той же час між групами з різним ефектом від проведеної променевої терапії знайдена достовірна різниця ($p < 0,002$). Відносне число раків з високою експресією Ki-67 було значно більше (в 1,6 рази) серед пухлин, чутливих до променевої терапії, ніж серед не чутливих, і на 13,9% більше, ніж серед всіх плоскоклітинних раків, середні показники ІІ у цих групах відрізнялись в 1,7 разів. Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок проліферативної активності з чутливістю ПРГ до променевої терапії ($r = +0,56$). Згідно з отриманими даними, вірогідність достатнього ефекту від променевої терапії в раках з високою проліферативною активністю в 1,8 раз вище, ніж серед решти пухлин, в 2,7 та 1,2 рази, ніж в раках з низькою та помірною експресією Ki-67. Отримані дані свідчать про відсутність відмінностей ІІ у пухлинах з різним ефектом від проведеної

хіміотерапії. У той же час, виходячи із представлених матеріалів, стає очевидним, що відмінності проліферативної активності між групами радіочутливих і радіорезистентних пухлин дозволяють використовувати цей параметр як передбачувальний щодо можливої ефективності променевої терапії в ПРГ.

Таким чином, у дослідженні виявлено поступове збільшення показників ІІ відповідно до зниження ступеня диференціювання пухлин та зворотний кореляційний зв'язок між цими показниками. Проліферативна активність була достовірно вищою серед спостережень з наявністю метастазів, випадків з розвитком рецидивів, пухлин чутливих до променевої терапії. Враховуючі вище наведене, можна зробити висновок про важливе значення експресії Ki-67 як діагностичного, прогностичного та передбачувального маркера щодо чутливості до променевої терапії у пацієнтів з ПРГ. Крім того, нами не виявлено значних відмінностей показників між групами з низьким та

помірним ІІ, що дозволяє рекомендувати використання поділу в ПРГ тільки на висо-

ку (ІІ більше 30%) та низьку (ІІ до 30%) проліферативну активність.

1. Гасюк А.П., Сидоренко И.И., Проскурня С.А. Особенности митотического режима при плоскоклеточном раке легкого по данным биопсийного материала / А.П.Гасюк, И.И.Сидоренко, С.А.Проскурня // Галицький лікарський вісник. - 2003. - Т.10, №4. - С. 121.
2. Заболотний Д.І. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) / Д.І.Заболотний // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 1997. - №5. - С. 1-24.
3. Лукач Е.В. Проблеми ЛОР-онкології в Україні / Е.В. Лукач // ІХ з'їзд оториноларингологів України: Тези доп. - Київ, 2000. - С. 272-273.
4. Паламарчук В.В. Застосування таргетного препарату у хворих на рак ротової частини глотки / В.В. Паламарчук // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2008. - №6. - С. 68-71.
5. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. - Казань, 2004. - 456 с.
6. Control of cell proliferation kinetic of tumor in neoadjuvant chemotherapy for advanced oral squamous cell carcinoma and its prognostic implications / M. Noguchi, H. Kinjyo, A. Miyazaki et al. // Int. J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol.7. - P. 138-144.
7. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6, and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma / M. Spafford, J. Koeppe, Z. Pan et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1996. - Vol.122, №6. - P. 627-632.
8. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry / D.J. Dabbs. - Churchill Livingstone, 2006. - 828 p.
9. Ki-67 (MIB1), p53, and Lewis-X (LeuM1) as prognostic factors of recurrence in T1 and T2 laryngeal carcinoma / C. Sittel, H. Eckel, M. Damm et al. // Laryngoscope. - 2000. - Vol.110, №6. - P. 1012-1017.
10. Ki-67 immunostaining and prognosis in laryngeal cancer / T. Krecicki, M. Jelen, M. Zalesska-Krecicka, T. Szkudlarek // Clin. Otolaryngol. Allied Scien. - 1998. - Vol.23, №6. - P. 539-542.
11. Mielcarek-Kuchta D. p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma / D. Mielcarek-Kuchta, J. Olofsson, W. Golusinski // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2003. - Vol.260, №10. - P. 549-554.
12. Pich A. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors / A.Pich, L.Chiusa, R.Navone // Annals of Oncology. - 2004. - Vol.15, №9. - P. 1319-1329.
13. Prognostic significance of cell-cycle regulatory proteins for outcome after primary radiochemotherapy in patients with advanced head and neck cancer / S. Haas, F. Bosch, W. Klein-Kuhne et al. // HNO. - 1999. - Vol.47, №9. - P. 777-786.
14. Prognostic significance of Ki67 and PCNA expression in laryngeal squamous cell carcinoma (morphometric evaluation of labelling index-LI) / A. Wozniak, W. Golusinski, E. Kaczmarek et al. // Otolaryngol. Pol. - 2002. - Vol.56, №4. - P. 437-443.
15. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the advanced cancer of larynx / W. Dobros, J. Rys, A. Niezabitowski, E. Olszewski // Auris Nasus Larynx. - 1998. - Vol.25, №3. - P. 295-301.

Надійшла до редакції 10.04.09.

© О.В. Ковтуненко, 2009

**АНАЛИЗ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ В ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ
РАКАХ ГОРТАНИ**

Ковтуненко А.В. (Днепропетровск)

Резюме

Работа посвящена изучению индекса пролиферации на основе экспрессии маркера Ki-67 в плоскоклеточных раках гортани с разным клиническим ходом заболевания для его последующего прогнозирования и определения наиболее оптимальных современных методов диагностики биологических свойств опухолей. В исследовании проведен анализ индекса пролиферации на основе экспрессии маркера Ki-67 при раке гортани в зависимости от степени гистологической дифференцировки, наличия метастазов, развития рецидивов, эффекта от проведенной химиотерапии и лучевой терапии. Полученные данные в этих группах свидетельствуют о важном диагностическом, прогностическом и предсказательном значении экспрессии маркера Ki-67 относительно развития метастазов и рецидивов опухоли, ее чувствительности к лучевой терапии у пациентов с плоскоклеточным раком гортани.

**ANALYSIS OF PROLIFERATION ACTIVITY
IS IN PLANOCELLULAR CANCER
OF LARYNX**

Kovtunenکو A.V. (Dnepropetrovsk)

Resume

Work is devoted the study of index of proliferation on the basis of expression of marker of Ki-67 in planocellular cancer of larynx with different clinical motion of disease for his of subsequent prognostication and determination of the most optimum modern methods of diagnostics of biological properties of tumors. In research the analysis of index of proliferation is conducted on the basis of expression of marker of Ki-67 at the cancer of larynx depending on the degree of histological embryonization, presence of metastases, development of relapses, effect from the conducted chemotherapy and radial therapy. Findings in these groups testify to the important diagnostic, prognostic and predict value of expression of marker of Ki-67 in relation to development of metastases and relapses of tumor, to its sensitiveness to radial therapy for patients with the planocellular cancer of larynx.