

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИН ВІДНОСНО МЕТАСТАЗУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ

На основі показників експресії молекулярних маркерів пухлин проведений аналіз та виявлені відмінності клінічного перебігу раку гортані в залежності від метастазування для оцінки прогностичної значимості цього методу.

Ключові слова: молекулярні маркери, метастазування, рак гортані

На основе показателей экспрессии молекулярных маркеров опухолей проведенный анализ и обнаруженные отличия клинического хода рака гортани в зависимости от метастазирования для оценки прогностической значимости этого метода.

Ключевые слова: молекулярные маркеры, метастазирования, рак гортани

As a result of scientific researches taking into account existing protocols and recommendations of the international organizations and the Belarusian normative documents the program of a quality assurance of beam therapy which allows to increase efficiency of treatment and level of radiating protection of patients at carrying out beam therapy by it concerning oncological diseases is developed.

Key words: beam therapy, oncological patients, program of a quality assurance of beam therapy

Вступ. Рак гортані займає перше місце серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів та сьоме місце серед усіх локалізацій раку. Згідно з даними канцер реєстру України за 2010 рік рак гортані входить до десяти найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у популяції.

Щорічно в світі реєструється більш ніж п'ятсот тисяч первинних діагнозів даної нозології. Більше половини випадків реєструється у давніх III-IV стадіях [7; 10].

В Україні захворюваність на рак гортані складає 4.96 на 100 тис. населення, у Дніпропетровській області за 2010 рік зареєстровано 158 вперше виявлених злоякісних новоутворень гортані [7]. Це обумовлює важливість вивчення нових методів діагностики та лікування злоякісних новоутворень даної локалізації.

Злоякісні пухлини гортані представлені насамперед плоскоклітинним раком [15], що характеризується високими показниками метастазування та місцевого рецидиву [14; 16].

Регіонарне метастазування злоякісних новоутворень гортані здійснюється в більшості випадків лімфатичним шляхом, тому на перших уражаються регіонарні лімфовузли ший [16]. Цьому також сприяє досить сильно розвинена лімфатична система ший. У вітчизняній літературі наводять дані щодо метастазування раку гортані в регіонарні лімфатичні вузли ший в межах 25-63 % [1; 10].

Серед хворих з первинно встановленим діагнозом, згідно з даними канцер реєстру, 57,6 % мають метастази в регіонарні лімфатичні вузли [7].

Дослідження показують, що найбільш частою причиною смертності від раку гортані, нарівні з рецидивом первинної пухлини, є регіонарні метастази. [13]

При однофакторному аналізі 5-річне вживання, визначене N, складає: N0 – 84 %, N1 – 58 %, N2-3 – 46 % [2].

Недостатня точність діагностики регіонарних метастазів раку гортані на ранніх стадіях розвитку призвела до широкої дискусії щодо можливості профілактичного оперативного втручання на лімфатичній системі ший [3].

Питання лімфонодулектомії за відсутності уточнених даних про регіонарні метастази не вирішено вже достатньо довгий час. Одні автори вказують на необхідність проведення оперативного втручання на лімфатичній системі за наявності найменших ознак можливих метастазів, або навіть за відсутності таких ознак. Водночас інші вказують на високий відсоток гіпердіагностики, пов'язаної насамперед із запальними процесами різної етіології в ділянці голови та ший та реактивним збільшенням лімфатичних вузлів [15].

Зазвичай діагностика регіонарних метастазів проводиться за допомогою фізикальних (пальпаторно), ультразвукових (УЗД шийних лімфатичних вузлів),

рентгенологічних (КТ, МРТ) та термографічних методів. Усі ці методи давно і широко використовуються у клінічній практиці, однак специфічність цих методів досить обмежена тим, що в своїй більшості вони націлені на визначення збільшених у розмірі лімфатичних вузлів, без оцінки їх якісної характеристики [1; 5; 15]. Навіть найточніший на цей час метод виявлення метастазів у лімфатичні вузли – тонкогolgкова аспірація та біопсія лімфовузлів під контролем ультразвукового дослідження, має чутливість лише 48-76 %.

Відсутність надійної діагностики ураження регіонарних лімфатичних вузлів приводить як до недостатньої діагностики, так і до гіпердіагностики метастазів, що призводить до непотрібних травматичних втручань на лімфатичній системі ший.

В останні роки в онкології значна увага приділяється імуногістохімічному, імуноцитохімічному дослідженню та молекулярним онкомаркерам [6]. Виявлені специфічні маркери котрі дають можливість діагностувати та прогнозувати виникнення метастазів плоскоклітинного раку.

До таких маркерів можна віднести моноклональні антитіла до цитокератину 19, високомолекулярного цитокератину, онкопротеїну p53, Ki-67, онкопротеїну bcl-2.

Цитокератини є підгрупою білків, що беруть участь у формуванні цитоскелета клітини, експресія окремих їх видів свідчить про несприятливий прогноз щодо лікування злоякісних новоутворень гортані [8].

Білок p53 як індуктор апоптозу при мутаціях та пошкодженнях ДНК також є важливим маркером онкогенезу і досить широко вивчається в онкологічній практиці, зокрема у якості маркера агресії плоскоклітинного раку гортані, однак порівняльні дослідження p53 у первинній пухлині гортані та метастатичних лімфовузлах не проводилися [4; 11].

Експресія маркеру Ki-67 свідчить про високу проліферативну активність пухлини. Для багатьох локалізацій злоякісних новоутворень було доведено несприятливий прогноз експресії Ki-67 [15; 17].

Bcl-2-білок, який регулює апоптоз клітин за рахунок його пригнічення. Насамперед проявляється у клітинах лімфангіопоезу та нейрональних клітинах. У нашому випадку є маркером пухлинного росту для первинної пухлини та регіонарних метастазів [11].

У наш час, зважаючи на високу смертність у перший рік після постановки діагнозу, можна зазначити, що лікування та діагностика раку гортані і особливо його метастазів потребує подальшого дослідження, розробки та впровадження нових методів у практичну діяльність.

Мета дослідження. На основі показників експресії молекулярних маркерів пухлин провести аналіз та виявити відмінності клінічного перебігу раку гортані залежно від метастазування для оцінки прогностичної значимості цього методу.

Матеріал і методи. Для виконання завдань дослідження під спостереженням знаходилось 458 хворих на рак гортані III-IV стадій (T3-4N0-3M0) та II клінічної групи, які проходили обстеження, лікування та спостереження в ЛОР-онкологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова в період з 2001 до 2007 р. Вік пацієнтів коливався від 31 до 74 років, середній вік складав ($M \pm SD$) $57,1 \pm 9,5$ роки. Хворі були переважно у вікових групах від 41 до 70 років (85,4 %). Співвідношення чоловіків до жінок 25,9 : 1. У всіх хворих гістологічно діагностувався плоскоклітинний рак.

Усі імуногістохімічні дослідження проводились у діагностичному центрі Дніпропетровської державної медичної академії. В нашому дослідженні в якості первинних використовувалися моноклональні антитіла до цитокератину 19 (клон BA17, DakoCytomation), високомолекулярного цитокератину (клон 34 β E12, DakoCytomation), онкопротеїну p53 (клон DO-7, DakoCytomation), Ki-67 (клон MIB-1, DakoCytomation), онкопротеїну bcl-2 (клон 124, DakoCytomation). Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження з метою виключення помилково позитивних або помилковонегативних результатів.

Для статистичної обробки отриманого матеріалу використовувалися сучасні методи математико-статистичного аналізу. Обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакетів ліцензійних програм статистичного аналізу «Statistica», v. 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний № AJAR909E415822FA), Microsoft®, Office Excel® 2007 (12.0.6514.5000), SP2 MSO (12.0.6425.1000) (США, ліцензійний № 89409-707-9902422-65234) і «Биостатистика» (Москва, 1998).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено дослідження експресії цитокератинів плоских епітеліїв у метастазах раку гортані в лімфатичні вузли. Характер реакції в клітинах метастазів відповідав такому в первинній пухлині. У ряді випадків були виявлені відмінності, що полягали в меншій гетерогенності й інтенсивності забарвлення в тканині метастазів. ІГХ реакція з СК34 β E12 дозволяла чітко ідентифікувати пухлинні клітини серед лімфоїдної тканини, що в сумнівних випадках сприяло точній діагностиці мікрометастазів.

При аналізі експресії СК19 в ПРГ з наявністю метастазів у лімфовузлі позитивний статус визначений у 43,6 % спостережень, що на 5,1 % більше, ніж серед пухлин без метастазів, при цьому виражена реакція превалювала в неметастатичних пухлинах (табл. 1). Співвідношення випадків з різною інтенсивністю експресії СК19 у першій групі становило 1 : 0,4 : 0,3 : 0,01, в другій – 1 : 0,4 : 0,2 : 0,05. Визначені відмінності не мали статистичної значимості ($p > 0,05$), достовірного кореляційного зв'язку між цими параметрами також не виявлено.

Таблиця 1

Експресія цитокератинів СК19 у ПРГ залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Відсутня	Слабка	Помірна	Висока
1. ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	250	141	60	47	2
	$M \pm m$ (%)		$56,4 \pm 3,1$	$24,0 \pm 2,7$	$18,8 \pm 2,5$	$0,8 \pm 0,6$
2. ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	208	128	47	27	6
	$M \pm m$ (%)		$61,5 \pm 3,4^*$	$22,6 \pm 2,9^*$	$13,0 \pm 2,3^*$	$2,9 \pm 1,2^*$
Всього	абс. (n)	458	269	107	74	8
	$M \pm m$ (%)		$58,7 \pm 2,3$	$23,4 \pm 2,0$	$16,2 \pm 1,7$	$1,7 \pm 0,6$

Примітка. * – $p > 0,05$ при порівнянні показників груп 1 (N1-3) та 2 (N0)

У нашому дослідженні був проведений порівняльний аналіз експресії високомолекулярного цитокератину СК34βЕ12 у групах ПРГ з наявністю метастазів у лімфатичні вузли та без них (табл. 2). У метастатичних пухлинах, порівняно з пухлинами з відсутнім метастатичним ураженням лімфатичних вузлів, інтенсивна

реакція спостерігалась на 3,6 % частіше, помірна – на 4,5 % рідше, а слабка – на 0,9 % частіше. Співвідношення реакцій різної інтенсивності в пухлинах з метастазами склало – 1 : 2,2 : 4,9, а в пухлинах без метастазів – 1 : 2,7 : 5,0. Виявлені відмінності не мали статистичної значущості ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Експресія цитокератинів СК34βЕ12 в ПРГ в залежності від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Відсутня	Слабка	Помірна	Висока
1. ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	250	0	31	67	152
	M ± m (%)		0,0 + 0,2**	12,4 ± 2,1	26,8 ± 2,8	60,8 ± 3,1
2. ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	208	0	24	65	119
	M ± m (%)		0,0 + 0,2**	11,5 ± 2,2*	31,3 ± 3,2*	57,2 ± 3,4*
Всього	абс. (n)	458	0	55	132	271
	M ± m (%)		0,0 + 0,1**	12,0 ± 1,5	28,8 ± 2,1	59,2 ± 2,3

Примітки: 1. * – $p > 0,05$ при порівнянні показників груп 1 (N1-3) та 2 (N0); 2. ** – показник розрахований з поправкою Йейтса

Водночас при дослідженні експресії цитокератинів СК34βЕ12 у ПРГ залежно від ступеня диференціювання пухлини і метастазування виявлено суттєві відмінності. Так, при низькодиференційованих пухлинах з метастазами у лімфатичні вузли інтенсивна і помірна реакції цитокератинів СК34βЕ12 спостерігались у 1,7 разу частіше ($91,1 \pm 3,8\%$), ніж при відсутності метастазів ($52,9 \pm 12,1\%$), а слабка, відповідно, рідше – $8,9 \pm 3,8\%$ при наявності метастазів проти $47,1 \pm 12,1\%$ без них. Відмінності між групами статистично значимі з $p < 0,002$ ($r = + 0,21$; ВШ = 9,07; 95 % ДІ – 2,41-34,05). Тобто при низькодиференційованих пухлинах ймовірність наявності метастазів суттєво зростає (в 9,07 разу), якщо спостерігається інтенсивна і помірна реакції цитокератинів СК34βЕ12, і, навпаки,

зменшується при слабкій експресії, що дозволяє використовувати результати дослідження СК34βЕ12 для виявлення й підтвердження прихованих метастазів у лімфатичні вузли.

При інших ступенях диференціювання пухлин та при аналізі експресії СК19 в ПРГ визначені закономірності не мали статистичної значимості ($p > 0,05$).

У дослідженні був проведений аналіз експресії онкобілка p53 у пухлинах з уже наявними метастазами в лімфатичні вузли й без таких. Як видно з таблиці 3, частота надекспресії p53 у групі з наявністю метастазів була на 9,6 % вища, ніж серед всіх ПРГ й на 21,0 %, ніж серед пухлин без метастазів ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Експресія онкобілка p53 у ПРГ залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	1. Позитивна	2. Негативна	P (1-2)
ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	250	168	82	< 0,001
	M ± m (%)		67,2 ± 3,0	32,8 ± 3,0	
ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	208	96	112	= 117
	M ± m (%)		46,2 ± 3,5*	53,8 ± 3,5*	
Всього	абс. (n)	458	264	194	< 0,001
	M ± m (%)		57,6 ± 2,3	42,4 ± 2,3	

Примітка. * – $p < 0,001$ при порівнянні показників груп з метастазами (N1-3) і без них (N0)

За даними, отриманими під час дослідження, визначено, що ймовірність наявності метастазів при p53-позитивних пухлинах у 2,4 рази вища, ніж при пухлинах з негативним статусом (ВШ = 2,39; 95 % ДІ – 1,64-3,49; $p < 0,001$). Визначено прямиий кореляційний зв'язок експресії p53 з наявністю метастазів в ПРГ ($r = + 0,21$, $p < 0,001$).

Крім того, вивчена експресія p53 у пухлинній тканині метастазів ПРГ у лімфовузлі. Як і в первинній пухлині, в метастазах відзначалася інтрануклеарна реакція переважно високої й помірної інтенсивності. При порівнянні рівня експресії p53 у первинній пухлині й у метастазах відзначені незначні відмінності у ряді випадків, коли кількість клітин з реакцією у

метастатичній популяції була на 5-15 % вище, ніж у материнській пухлині. Водночас під час дослідження не було відмічено випадків відмінного від первинної пухлини статусу метастазу за геном p53, тобто надекспресія в метастазі й відсутність її у первинній пухлині та навпаки. Отримані дані можна трактувати як підтвердження впливу мутації гену p53 на метастатичні властивості ПРГ, зокрема на ранне метастазування.

При аналізі експресії bcl-2 у ПРГ залежно від наявності метастазів встановлено певні закономірності, які полягали в достовірному збільшенні показників реакції з онкобілком m bcl-2 серед метастатичних пухлин (табл. 4).

Таблиця 4

Експресія онкобілка bcl-2 у ПРГ залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	1. Позитивна	2. Негативна	P (1-2)
ПРГ з мета-стазами (N1-3)	абс. (n)	250	69	181	< 0,001
	M ± m (%)		27,6 ± 2,8	72,4 ± 2,8	

ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	208	36	172	< 0,001
	M ± m (%)		17,3 ± 2,6*	82,7 ± 2,6*	
Всього	абс. (n)	458	105	353	< 0,001
	M ± m (%)		22,9 ± 2,0	77,1 ± 2,0	

Примітка. * – p < 0,01 при порівнянні показників груп ПРГ з метастазами (N1-3) та без метастазів (N0)

Так, серед пухлин з метастазами кількість bcl-2-позитивних була в 1,6 рази більше, ніж серед новоутворень без метастазів і на 4,7 % – ніж у середньому в ПРГ. Визначено прямий кореляційний зв'язок експресії bcl-2 з наявністю метастазів (r = + 0,13; p < 0,01). При цьому ймовірність наявності метастазів у пухлинах з експресією bcl-2 була в 1,8 рази вища, ніж у пухлинах з негативною реакцією (ВШ = 1,82; 95 % ДІ – 1,16-2,87; p < 0,01). Таким чином, виявлені

відмінності в експресії bcl-2 свідчать про його вплив на раннє метастазування ПРГ.

При аналізі ПІ пухлин з різним клінічним перебігом також були визначені істотні відмінності. Серед ПРГ з наявністю метастазів проліферативна активність була достовірно вища (p < 0,001), ніж у пухлинах без метастазів (середні показники ПІ склали відповідно 38,1 ± 3,1 % і 26,3 ± 3,1 %) (табл. 5).

Таблиця 5

Показники експресії Ki-67 у ПРГ залежно від наявності метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	1. Низька 0 - 20 %	2. Помірна 21 - 30 %	3. Висока > 30 %
ПРГ з метаста-зами (N1-3)	абс. (n)	250	49	46	155
	M ± m (%)		19,6 ± 2,5 ³	18,4 ± 2,5 ³	62,0 ± 3,1 ^{1,2}
ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	208	88	43	77
	M ± m (%)		42,3 ± 3,4 ²	20,7 ± 2,8 ^{1,3}	37,0 ± 3,3 ²
P (N1-3) і (N0)			< 0,001	= 0,540	< 0,001
Всього	абс. (n)	458	137	89	232
	M ± m (%)		29,9 ± 2,1 ^{2,3}	19,4 ± 1,8 ^{1,3}	50,7 ± 2,3 ^{1,2}

Примітка. ^{1,2,3} – p < 0,001 при порівнянні показників відповідних груп 1 (низька), 2 (помірна), 3 (висока)

Більша частина з них демонструвала високу проліферативну активність (62,0 %), у той час як у пухлинах без метастазів переважали раки з низьким (42,3 %) або помірним (20,7 %) рівнем експресії Ki-67. Кількість активно проліферуючих пухлин серед ПРГ з метастазами була переважаючою, показники ПІ, порівняно 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 = + 0,27; p < 0,001). Серед пухлин з помірною проліферативною активністю значних відмінностей між групами не відзначено.

Ймовірність розвитку метастазів у ПРГ з високим ПІ була в 2,8 рази вища, ніж у пухлинах з експресією Ki-67 менше 30 % (ВШ = 2,78; 95 % ДІ – 1,90-4,06; p < 0,001).

Висновки.

1. У хворих на рак гортані з регіонарними метастазами показники експресії молекулярних маркерів СК34βE12 були вищими в 1,7 рази, p53 – в 2,4 рази, bcl-2 – в 1,6 рази, Ki-67 – в 1,7 рази. Прогностичне значення показників експресії молекулярних маркерів пухлини щодо метастазування визначено наявністю прямих кореляційних зв'язків з: СК34βE12

(r = + 0,21; ВШ= 9,07; 95 % ДІ – 2,41-34,05; p < 0,002), p53 (r = + 0,21; ВШ= 2,39; 95 % ДІ – 1,64-3, 49; p < 0,001), bcl-2 (r = + 0,13; ВШ = 1,82; 95 % ДІ – 1,16-2,87; p < 0,01), Ki-67 (r=+0,27; ВШ = 2,78; 95 % ДІ – 1,90-4,06; p < 0,001).

2. Аналізі експресії СК19 у хворих на рак гортані не виявив прогностичних зв'язків відносно метастазування, а визначені закономірності не мали статистичної значимості (p > 0,05).

3. Для прогнозування розвитку метастазів у хворих на рак гортані рекомендується проводити дослідження з застосуванням комплексу прогностичних маркерів: СК34βE12, p53, bcl-2, Ki-67.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, проведене дослідження підтверджує високу ефективність нових методів при обстеженні і лікуванні онкологічних хворих і зумовлює необхідність подальшої розробки і вивчення складної проблеми лікування хворих на рак гортані. Перспективи подальших розробок пов'язані з вивченням додаткових чинників, які відображають клінічні та морфологічні властивості плоскоклітинного раку гортані.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абизов Р. А. Онкооториноларингологія / Р. А. Абизов. – К. : Книга плюс, 2001. – 272 с.
2. Айдарбекова А. А. Тактические подходы к лечению регионарных метастазов у больных раком гортани, гортаноглотки, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. / А. А. Айдарбекова, В. Л. Любаев, С. И. Ткачев [и др.] // Современная онкология. – 2006. – Т. 8, № 3 – С. 110-115.
3. Амралиев Н. М. Роль шейной диссекции при профилактике метастазов рака гортани в регионарные лимфоузлы / Н. М. Амралиев, А. Т. Искендерова // ЖВНГХ. – 2010. – № 3. – С. 56-59.
4. Безшапошній С. Б. Молекулярні маркери при плоскоклітинних карциномах гортані / С.Б. Безшапошній, Ю. А. Гасюк, В. В. Лобурець // ЖВНГХ. – 2011. – № 4. – С. 69-74.
5. Евчев Ф. Д. Діагностичне та прогностичне значення виявлення мікрметастазів у лімфатичних вузлах ший та щитоподібної залози у хворих на рак гортані / Ф. Д. Евчев // Одеський мед. журнал. – 2004. – № 3. – С. 53-54.
6. Мацко Д. Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д. Е. Мацко, К. В. Мелихова // Практическая онкология – 2007. – Т. 8,

- № 4. – С. 182-184.
7. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. / [під ред. проф. І. Б. Щепотіна] // Бюлетень національного канцер реєстру України. – К. – 2010. – С. 116.
 8. Carol G. Shores. Clinical Evaluation of a New Molecular Method for Detection of Micrometastases in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / Carol G. Shores, MD, PhD; Xiaoying Yin, MD; William Funkhouser, MD [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004 – Vol. 130 № 8. – P. 937-942
 9. Jonathan M. Bock. Modulation of Cellular Invasion by VEGF-C Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck/ Jonathan M. Bock, MD; Lori L. Sinclair, BS; Nichole S. Bedford, BS, [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 134, № 4. P. 355-362.
 10. Mia Hashibe. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium / Mia Hashibe, Paul Brennan, Shu-chun Chuang, [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev – 2009 – Vol. 18. – P. 541-550.
 11. Michel A. Hotz. Spontaneous Apoptosis and the Expression of p53 and Bcl-2 Family Proteins in Locally Advanced Head and Neck Cancer / Michel A. Hotz, MD; Jacques Bosq, MD; Peter Zbaeren, MD, [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1999 – Vol. 125, № 4. – P. 417-422.
 12. Naryse. T. Immunohistochemical Study of VEGF Expression in Oral Squamous Cell Carcinomas: Correlation with the mTOR–HIF-1 α Pathway/ Tjmofumi Naruse, Goro Kawasaki, Souichi Yanamoto, [et al.] // Anticancer Research. – 2011 – Vol. 31, № 12. – P. 4429-4437.
 13. Nigel J. P. Beasley. Intratumoral Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Head and Neck Cancer / Nigel J. P. Beasley, Remko Prevo, Suneale Banerji, [et al.] // Cancer Res. – 2002 – Vol. 62. – P. 1315-1320.
 14. Rebekah K. O'Donnell Immunohistochemical Method Identifies Lymphovascular Invasion in a Majority of Oral Squamous Cell Carcinomas and Discriminates between Blood and Lymphatic Vessel Invasion / Rebekah K. O'Donnell, Michael Feldman, Rosenarie Mick [et al.] // Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 2008. – Vol. 56(9). – P. 803–810.
 15. Robert P. Takes. Markers for Nodal Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Cancer / Robert P. Takes, MD, PhD; Robert J. Baatenburg de Jong, MD, PhD; Martijn J. R. C. Alles, MD, [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002 – Vol. 128 № 5. – P. 512-518.
 16. Stefanie Frech Lymphatic Vessel Density in Correlation to Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / Stefanie Frech, Karl Normann, Frank Riedel, [et al.] // Anticancer Research – 2009 – Vol. 29. – P. 1675-1680.
 17. Joan Albanell. Activated Extracellular Signal-regulated Kinases: Association with Epidermal Growth Factor Receptor/Transforming Growth Factor α Expression in Head and Neck Squamous Carcinoma and Inhibition by Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Treatments / Joan Albanell Jordi Codony-Servat, Federico Rojo, [et al.] // Cancer Res. – 2001 – Vol. 61. – P. 6500-6510.

Рецензенти: **Солодянникова О. І.**, д.мед.н., професор;
Томілін Ю. А., д.б.н., професор.

© Хворостенко М. І., Ковтуненко О. В.,
Тимчук С. М., Шпортко Б. В., 2012

Дата надходження статті до редколегії: 27.04.2012 р.

ХВОРОСТЕНКО Михайло Іванович – д.мед.н., професор кафедри онкології та мед. радіології ДЗ «ДМА МОЗ України».

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

КОВТУНЕНКО Олександр Васильович – д.мед.н., професор кафедри онкології та мед. радіології ДЗ «ДМА МОЗ України».

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

ТИМЧУК Сергій Миколайович – д.мед.н., завідувач ЛОР-онкологічним відділенням КЗ «ДОКЛ ім. І. І. Мечнікова».

Коло наукових інтересів: радіомедицина.

ШПОРТЬКО Богдан Вікторович – лікар-отоларинголог ЛОР-онкологічного відділення КЗ «ОКЛ ім. І. І. Мечнікова».

Коло наукових інтересів: радіомедицина.