

УДК 616.22-006.04-08

Жукова Т.О., Баштан В.П.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ГОРТАНІ ТА ГОРТАНОГЛОТКИ

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Вивчені можливості питання прогнозування вибору послідовності лікувальних заходів та ефективності отриманого лікування, можливість визначення зв'язку рівня експресії імуногістохімічних маркерів при раку гортані та гортаноглотки з ефективністю проведеної променевої або хіміотерапії для прогнозу перебігу захворювання та ефективності лікування. Спостереження проведено зі 108 хворими, яким на підставі всебічного комплексного обстеження було констатовано наявність РГ та РГГ II – III стадій. Ефективність хіміопроменевих методів лікування, прогноз шляхом визначення ступеню експресії Ki-67, p53, bcl-2 та встановивши найбільш оптимальний метод терапії, який базується на статаналізі, стало очевидним, що 78% хворих на РГ та РГГ (T2-3N0-1M0) можуть мати прогнозовано високі результати лікування.

Ключові слова: рак, гортань, гортаноглотка, комплексне і комбіноване лікування.

Стаття є фрагментом ініціативної академічної науково-дослідної роботи ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»: «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування»

(№ державної реєстрації 0111 У 006301).

Вступ

Актуальність даної проблеми визначається постійним зростанням захворюваності населення на рак гортані та гортаноглотки. За останніми статистичними даним, локалізація пухлин у щелепно-лицевій ділянці та шиї складає біля 25%. Приріст хворих на рак гортаноглотки (ГГ) за останні 10 років склав у чоловіків 30,7%, у жінок - 17,6%. Занедбаність в Україні по раку гортані та гортаноглотки складає 57%, а по Полтавській області 59% [Національний канцер-реєстр]. Рак гортані та гортаноглотки до теперішнього часу залишається найбільш важким для діагностики та лікування злоякісним новоутворенням верхніх дихальних і травних шляхів, який становить 1,3% від усіх злоякісних новоутворень. Особливостями цього процесу є висока агресивність, швидкий інфільтративний ріст, із залученням до процесу навколишніх органів і тканин, високий рівень регіонарного метастазування - 45-80%. Практична складність вибору тактики лікування раку гортані та гортаноглотки зумовлюється пізньою діагностикою, яка, в свою чергу, пов'язана як з тривалим прихованим перебігом захворювання, обширним і раннім метастазуванням, так і різноманітним клінічним проявом даної злоякісної пухлини. Більш ніж в 70% випадків лікування починається у III-IV стадіях і приблизно у 60% хворих діагностують регіонарні метастази, причому у 10% - 20% - двосторонні. 80% хворих є зниженого харчування і цей фактор також не дає можливості провести повний комплекс лікувальних заходів і дає можливість, ряду авторів, віднести пацієнтів з раком гортані та гортаноглотки до групи хірургічного ризику. На III-IV стадіях показано комбіноване лікування з виконанням операції ларингектомія з різними видами резекції гортаноглотки, що дозволяє радикально видалити пухлину, але неминуче призводить до стійкої втрати працездатності хворих через порушення функції ковтання, дихання, мовлення, втрата соціальної адаптації. Все це є основною

причиною відмови хворих від хірургічного лікування, навіть коли воно може бути ефективним. Тому методом вибору залишається тактика збереження органу із застосуванням хіміопроменевого лікування. Дискутабельним залишається питання послідовності проведення променевої та хіміотерапії, ефективності різних схем хіміотерапії, пошуку шляхів подолання радіорезистентності пухлини та захисту здорових тканин. Виходячи з цього, постало питання прогнозування вибору послідовності лікувальних заходів та ефективності отриманого лікування та можливість визначення зв'язку рівня експресії імуногістохімічних маркерів при раку гортані та гортаноглотки з ефективністю проведеної променевої або хіміотерапії для прогнозу перебігу захворювання та ефективності лікування.

Мета дослідження

Пошук покращення результатів лікування хворих на рак гортані та гортаноглотки за допомогою вибору індивідуально обґрунтованих лікувальних заходів.

Матеріал та методи

Матеріалом нашого дослідження були результати обстеження хворих на рак гортані та гортаноглотки. Спостереження проведено зі 108 хворими, яким на підставі всебічного комплексного обстеження було констатовано наявність РГ та РГГ II – III стадій і вони були розподілені на дві групи. Хворі включалися в дослідження після одержання інформаційної згоди на проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, які передбачені протоколом дослідження. Критеріями включення були хворі на РГ та РГГ II-III ст., T2-3N₀₋₁M₀. Всі ці пацієнти відмовилися від оперативного лікування або у них були протипоказання до операції. Вік пацієнтів від 32 до 75 років включно. Критеріями виключення є смерть пацієнта, що не пов'язана з клінічним перебігом РГ та РГГ. Відмова пацієнта та його родичів від участі у дослідженні. За статтю, віком хворих,

локалізації первинної пухлини, формі її росту, морфологічними різновидами, тривалістю захворювання до початку спеціалізованої терапії, пацієнти обох досліджуваних груп були співставимі. Середній вік пацієнтів становив 59,5 роки у першій та другій групах відповідно. При аналізі досліджуваних груп за статтю виявлено, що в обох досліджуваних групах чоловіків було більше – 49 (87,5 %) та 46 (88,5 %) відповідно в I та II групах, але дана різниця в групах не достовірна, що підтверджує репрезентативність досліджуваних груп для виділення їх у якості об'єктів вивчення. Комплексне дослідження дозволило виявити також помітні відмінності і локалізації первинної пухлини. Найбільш часто первинний рак локалізувався в грушоподібних синусах (66,6%). За формою росту ракова пухлина мала різновиди екзофітну у 18 хворих (16,7%), ендоефітну 31 (28,7%) і змішану у 59 пацієнтів (54,6%). Морфологічна верифікація пухлинної тканини показала, що високодиференційована форма плоскоклітинного раку мала у 76 (70,4%) хворих, помірно диференційована – у 14 пацієнтів (13%), а низькодиференційований варіант плоскоклітинного раку діагностований в 18 (16,7%). Тривалість захворювання до початку спеціалізованого лікування є важливим фактором, що впливає на його результати. Достовірної різниці за даним критерієм в досліджуваних групах не було. Цей термін у 26 хворих (24,1%) дорівнював 3 місяцям, у 32 (29,6%) пацієнтів до початку лікування пройшло від 3 до 6 місяців, у решти 60 (55,5%) осіб лікування розпочато після 6 місяців. Згідно з отриманими даними, в 75,9% випадках спеціалізоване лікування розпочато пізніше 3 місяців після появи клінічних симптомів рака РГ та РГГ. Достовірної різниці за даним критерієм в досліджуваних групах – не було. Для порівняльної оцінки ефективності лікування нами розроблених діагностичних і лікувально-тактичних підходів порівняно клінічний перебіг РГ та РГГ II-III ст. в двох групах пацієнтів. Вивчалася вираженість променевих реакцій у хворих, які отримували променеве лікування в режимі звичайного фракціонування та при мультифракціонованні дози, а також ознаки інтоксикації хіміопрепаратами при хіміопроменевої терапії.

Імуногістохімічні визначення рівня й характеру експресії білків нами використовувались як диференційно-діагностичні критерії між важкими диспластичними (передпухлинними) процесами та, власне, раками. Досліджували показники онкогенної трансформації при раках гортані (РГ) та гортаноглотки (РГГ) за допомогою аналізу процесів проліферації та експресії онкобілків p-53 і bcl-2, Ki-67.

Результати та їх обговорення

За допомогою моноклонального антитіла Ki-67 і визначення індексу проліферації (ІП) вивчали проліферативну активність тканин РГГ та РГ. Проліферативна активність оцінювалась як ни-

зька при ІП у діапазоні 0-20%, помірна – 21-30%, висока – більш ніж 30%. У нормальному епітелії гортані та гортаноглотки відмічалась низька інтенсивність реакції у клітинах парабазального і базального шарів. Епітеліальна тканина, що безпосередньо підходила до пухлини мала ознаки гіперплазії і дисплазії. При цьому збільшувалися показники експресії Ki-67. Експресія Ki-67 в клітинах метастазів відповідала параметрам ділянок первинної пухлини з вираженим інвазивним ростом. Встановлено, що ІП груп у РГ та РГГ складав 4 – 76%. У групі високодиференційованих РГ та РГГ реакція з Ki-67 виявлялась у 8-35% клітин. Більшість раків цієї групи мали низьку проліферативну активність, а близько третини – високу. Рецидивний і без рецидивний перебіг РГГ та РГ має відмінності щодо проліферативної активності. Експресія Ki-67 у групі з рецидивами в 1,6 рази вища за без рецидивну. Значення індексу проліферації (ІП) відмічалось більш високе у новоутвореннях з епізодом рецидивування. Проведений аналіз проліферативної активності РГГ та РГ в залежності від лікування показав, що у пацієнтів з ІП 0-20% значно рідше відмічали ефект від хіміопроменевої терапії у порівнянні з групою у яких спостерігався ефект. Збільшення ІП супроводжувалось вірогідним зростанням ефективності хіміопроменевої терапії. Отже ІП можна використовувати у якості прогностичного критерію, щодо можливої ефективності хіміопроменевої терапії. Зростання проліферативної активності пухлини супроводжувалось посиленням метастазуванням, рецидивуванням і збільшенням чутливості пухлини до хіміопроменевої терапії. Враховуючи вище наведене, можна зробити висновок про важливе значення експресії Ki-67, як діагностичного і прогностичного маркера, що свідчить про чутливість РГГ та РГ до хіміопроменевої терапії.

Також у хворих на РГГ та РГ вивчали експресію онкопротеїну p-53 за допомогою однойменного моноклонального антитіла. У нормальному епітелії гортані експресія p-53, як правило, не спостерігалась. В епітелії гортані з ознаками гіперплазії та дисплазії експресія спостерігалась частіше. Встановлено відсутність відмінностей експресії p-53 між групами раків різного ступеня диференціювання, що не дозволяє його використовувати як маркер ступеня диференціювання пухлин. У той же час, значні відмінності в рівні експресії p-53 в РГ та РГГ в порівнянні з нормою і дисплазією слизовою оболонки гортані та гортаноглотки, свідчать про його інформативність, як показника онкотрансформації. При дослідженні рецидивуючого перебігу РГГ та РГ протягом першого року від початку лікування встановлено, що у цій групі вірогідно частіше відмічалась експресією онкобілка p-53 у порівнянні з відсутністю експресії. Отримані дані свідчать, що експресія p-53 має значний вплив на біологічні властивості РГ та РГГ і його перебіг. Також проводили припущення щодо змін експресії онкобі-

лка p-53 у залежності від ефективності неoad'ювантного лікування. При цьому хворі різнилися за ефективністю проведеної терапії. Експресія онкопротейну p-53 при не ефективності хіміопроменевої терапії зустрічалась значно частіше у порівнянні з позитивною відповіддю на неoad'ювантне лікування. Отже, експресія онкобілка p-53 є важливим прогностичним фактором, щодо чутливості РГ та РГГ до лікування, зокрема до хіміопроменевої терапії. Вочевидь, це пов'язане з мутацією гену p-53 і порушеннями активації апоптозу, на індукції якого заснована дія традиційних схем терапії. Виявлена збільшена експресія p-53 у РГ та РГГ свідчить про знижену чутливість до хіміопроменевої терапії, шляхом порушення запуску процесів апоптозу в тканинах пухлини. Встановлена висока ймовірність розвитку рецидиву захворювання при p-53 позитивному статусі, пов'язана зі стійкістю до хіміопроменевої терапії. Отримані дані свідчать про значний вплив мутації p-53 на канцерогенез і біологічні властивості пухлин, та важливу прогностичну значимість, щодо подальшого перебігу і чутливості до терапії хворих на РГГ та РГ.

У хворих на РГГ та РГ досліджували експресії bcl-2 за допомогою однойменних моноклональних антитіл. У незмінену епітелії гортаноглотки реакція виявлялась у вигляді слабкого або помірного відкладання хромогену в клітинах базального шару у 72% випадків, при цьому реакція виявлялась у 1-6% клітин. У високодиференційованих РГГ та РГ експресія bcl-2 спостерігалась досить рідко у порівнянні з даними РГ та РГГ взагалі у групі. При цьому реакція визначалась у 0-71% клітин, мала дифузний тип за винятком плоскоклітинних зрговілих раків. У групі помірнодиференційованих пухлин відмічалась слабка і помірна реакція приблизно у чверті випадків і вірогідно не відрізнялось від середніх показників у всій популяції РГ та РГГ. Експресія bcl-2 коливалась від 0 до 83% клітин раку, при цьому суттєвих відмінностей експресії онкобілка у різних ділянках пухлини не спостерігалось. Серед низькодиференційованих РГГ та РГ переважав дифузний тип забарвлення з помірною або слабкою інтенсивністю реакцій. При цьому експресія bcl-2 у помірнодиференційованих раків зустрічалась вірогідно частіше у порівнянні з високодиференційованими. Також проведено порівняльний аналіз показників експресії bcl-2 у групах РГГ при безрецидивному перебігу і розвитком рецидиву протягом першого року. Встановлено, що серед раків з рецидивуючим перебігом кількість bcl-2-позитивних клітин була вірогідно більшою за таку у новоутвореннях без рецидивів і вибіркою в цілому. При високій експресії bcl-2 значно збільшується ймовірність розвитку рецидиву. Тому експресія цього онкобілка може свідчити про несприятливий перебіг РГГ та РГ і ранній розвиток рецидивів. Суттєві відмінності встановлені у відмінностях рівня експресії онкобілка bcl-2 при РГ та РГГ у залежності від ефекту про-

веденого лікування. При низькому ефекті від хіміопроменевої терапії кількість bcl-2-позитивних раків була вища за таку при позитивній відповіді на неад'ювантну терапію. Отже, експресія bcl-2 у РГГ та РГ є одним з механізмів розвитку низької чутливості пухлини до хіміопроменевого впливу і є важливим прогностичним маркером щодо можливої неефективності хіміопроменевої терапії. Отримані дані свідчать про вплив експресії онкопротейну bcl-2 на біологічні властивості РГГ та РГ. Надлишкова експресія цього онкопротейну вочевидь блокує розвиток процесів апоптозу і є одним з механізмів стійкості РГГ та РГ до терапії, що призводить до рецидиву захворювання. Позитивний bcl-2 статус пухлини може свідчити про ймовірність розвитку рецидивів захворювання протягом першого року, низьку чутливість до проведення хіміопроменевої терапії. Це дозволяє вважати його важливим прогностичним маркером, щодо прогнозу перебігу захворювання та його лікування.

Проведений аналіз показав, що обсяг лікувальних заходів визначався в залежності від стадії захворювання. Підводячи підсумок, стало очевидним, що 17 (68%) хворих на РГГ (T2-3N0M0) можуть лікуватися консервативно, уникнувши інвалідизуючого оперативного втручання. Експресії Ki-67, як діагностичного і прогностичного маркера, що свідчить про чутливість РГГ та РГ до хіміопроменевої терапії. Експресія онкобілка p-53 є важливим прогностичним фактором щодо чутливості РГ та РГГ до лікування, зокрема до хіміопроменевої терапії. Експресія bcl-2 у РГГ та РГ є одним з механізмів розвитку низької чутливості пухлини до хіміопроменевого впливу і є важливим прогностичним маркером щодо можливої неефективності хіміопроменевої терапії.

Висновки

Поєднання мультифракційної променевої терапії та хіміотерапії може бути самостійним методом лікування РГ та РГГ при II та III стадіях захворювання. Ефективність хіміопроменевих методів лікування, прогноз шляхом визначення ступеню експресії Ki-67, p53, bcl-2 та встановивши найбільш оптимальний метод терапії, який базується на статаналізі, стало очевидним, що 78% хворих на РГ та РГГ (T2-3N0-1M0) можуть мати прогнозовано високі результати лікування. Для прогнозування оптимального вибору методу лікування пацієнтів хворих на рак гортані та гортаноглотки найбільш прогностичне значення мала ступінь експресії Ki-67, p53, bcl-2. При хіміотерапії та традиційній ДГТ виявлена більш глибока деструктивна дія на імунокомпетентні клітини. Для прогностичних цілей і вибору тактики подальшого лікування при плоскоклітинних раках гортані і гортаноглотки рекомендується використовувати імуногістохімічні маркери Ki-67 і p-53, bcl-2.

Литература

1. Абдурахимов О.Н. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения рака гортани : автореф. дис. канд. мед. наук. / О.Н. Абдурахимов. – Ташкент, 2002. – 20 с.
2. Абраменко И.В. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И.В. Абраменко, А.А. Фильченков // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 1. – С. 21-30.
3. Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / С.Б. Алиева // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 27-30.
4. Блинов Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Н.Н. Блинов // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 369-371.
5. Горбань Н.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Н.А. Горбань. – М., 2008. – 25 с.
6. Горбань Н.А. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности и регуляции апоптоза в плоскоклеточном раке гортани / Н.А. Горбань, В.П. Тен, В.А. Панкратов // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 13-17.
7. Гриценко П.А. Плоскоклеточный рак гортани: иммуногистохимический профиль цитокератинов и значение их в диагностике / П.А. Гриценко // Патология. – 2006. – № 3. – С. 37-40.
8. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С.В. Канаев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1-8.
9. Кицманюк З.Д. Тактика лечения рака гортани на современном этапе / З.Д. Кицманюк, Е.Л. Чойнзонов, Л.М. Мусабаева [и др.] // Сиб. онкол. журнал. – 2003. – № 2. – С. 3-12.

References

1. Abdurakhimov O.N. Sravnitel'naja ocenka ehffektivnosti razlichnykh metodov lechenija raka gortani: avtoref. dis. kand. med. nak. / O.N. Abdurakhimov. – Tashkent, 2002. – 20 s.
2. Abramenko I.V. Ocenka parametrov apoptoza v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij, ikh prognoze i optimizacii skhem terapii / I.V. Abramenko, A.A. Filchenkov // Voprosy onkologii. – 2003. – T. 49. – № 1. – S. 21-30.
3. Alieva S.B. Khimioluchevaja terapija bolnykh s mestnorasprostranennym ploskokletochnym rakom golovy i shei / S.B. Alieva // Prakticheskaja onkologija. – 2008. – T. 9, № 1. – S. 27-30.
4. Blinov N.N. Prognosticheskie faktory v onkologii / N.N. Blinov // Voprosy onkologii. – 2001. – T. 47, № 3. – S. 369-371.
5. Gorban N.A. Kliniko-morfologicheskaja i immunogistokhimicheskaja kharakteristika i prognosticheskie kriterii ploskokletochnogo raka gortani: avtoref. dis. na zdobuttja nauk, stupenja kand. med. nauk: spec. 14.00.15 «Patologicheskaja anatomija» / N.A. Gorban. – M., 2008. – 25 s.
6. Gorban N.A. Prognosticheskoe znachenie markerov proliferativnoj aktivnosti i reguljacii apoptoza v ploskokletochnom rake gortani / N.A. Gorban, V.P. Ten, V.A. Pankratov // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. – 2009. – № 3. – S.13-17.
7. Gricenko P.A. Ploskokletochnyj rak gortani: immunogistokhimicheskij profil' citokeratinov i znachenie ikh v diagnostike / P.A. Gricenko // Patologija. – 2006. – № 3. – S. 37-40.
8. Kanaev S.V. Principy i obosnovanija khimioluchevogo lechenija zlokachestvennykh opukholej / S.V. Kanaev // Prakticheskaja onkologija. – 2008. – T. 9, № 1. – S. 1-8.
9. Kicmanjuk Z.D. Taktika lechenija raka gortani na sovremennom eh tape / Z.D. Kicmanjuk, E.L. Chojnzonov, L.M. Musabaeva [i dr.] // Sib. onkol. zhurnal. – 2003. – № 2. – S. 3-12.

Реферат

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Жукова Т.О., Баштан В.П.

Ключевые слова: рак, гортань, гортаноглотка, комплексное и комбинированное лечение.

Изучены возможности вопроса прогнозирования выбора последовательности лечебных мероприятий и эффективности полученного лечения и возможность определения связи уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров при раке гортани и гортаноглотки с эффективностью проведенной лучевой или химиотерапии для прогноза хода заболевания и эффективности лечения. Наблюдение проведено со 108 больными, которым на основании всестороннего комплексного обследования было констатировано наличие РГ и РГГ II – III стадий. Эффективность химиолучевых методов лечения, прогноз путем определения степени экспрессии Ki-67, p-53, bcl-2 и установив наиболее оптимальный метод терапии, который базируется на статанализе, стало очевидным, что 78% больных РГ и РГГ (T2-3N0-1M0) могут иметь прогнозируемо высокие результаты лечения.

Summary

LOCALLY EXTENSIVE LARYNX AND LARYNGOPHARYNX CANCER TREATMENT AND PROGNOSIS

Zhukova T. O., Bashtan V. P.

Key words: cancer, larynx, laryngopharynx, complex and combined treatment.

This paper focuses on the possibilities to predict choice of the sequence of curative measures and the effectiveness of therapy received as well the possibility to determine the correlation between the level of immunohistochemical markers expression in larynx and laryngopharynx cancer and the efficiency of radiotherapy or chemotherapy for the prediction of the course of disease and treatment efficacy. Our monitoring involved 108 patients who were diagnosed to have the abovementioned cancer of II – III degree. The effectiveness of chemo- and radiotherapy and prognosis were determined by the expression of Ki-67, P-53, bcl-2. It was found out the choice of optimal therapy was based on statistical analysis, and it became apparent that 78% of the patients may have predictably good treatment outcomes.