

УДК 616.06-618.11

Міхановський О.А., Кочина М.Л., Харченко Ю.В., Федоренко Н.В.

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ПУХЛИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ЛІКУВАННЯ ТА ВІКУ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків
Черноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв

Мета дослідження - порівняльна оцінка рівня експресії молекулярно-біологічних маркерів пухлини у хворих на рак яєчників III–IV стадії залежно від віку та виду комбінованого лікування. Імуногістохімічне дослідження з визначенням білків p53, Bcl-2, Ki67 та VEGF було проведено 75 хворим на рак яєчників III–IV (T3a-cNxM0-1) стадії, які були розділені на дві групи в залежності від типу лікування - неад'ювантна поліхіміотерапія та ад'ювантна поліхіміотерапія. В результаті проведеного дослідження показано, що вік хворих на поширений рак яєчників впливає на рівень експресії mt p53 та наявність експресії Bcl-2 та VEGF в пухлині. Залежності рівня експресії Ki67 від віку хворих не виявлено. Неад'ювантна поліхіміотерапія ефективно впливає на рівень експресії VEGF, особливо у хворих на рак яєчників молодого віку. Високий рівень експресії mt p53 спостерігався у 41-42% хворих обох вікових груп, які отримували неад'ювантну поліхіміотерапію. У хворих, яким лікування почато з операції, у віці до 50 років у 67 % випадків маркер апоптозу p53 був відсутній, а після 50 років – був відсутній, або знаходився у межах 5 – 50 % у 71% хворих. Таким чином, тип лікування суттєво не впливає на рівень експресії mt p53. Аналіз отриманих даних показав, що показник негістонного білка Ki-67 залежав від виду лікування. Це підтверджується його відсутністю у 41% випадків у хворих, які отримували неад'ювантну поліхіміотерапію, та лише у 21% хворих, які отримували ад'ювантну поліхіміотерапію.

Ключові слова: рак яєчників, молекулярно-біологічні маркери, неад'ювантна та ад'ювантна поліхіміотерапія.

Робота виконана у рамках НДР «Комбіноване лікування хворих на рак яєчників III–IV стадії з урахуванням молекулярно-біологічних чинників ризику розвитку рецидивів та метастазів» (№ держ. реєстрації: 0115U003005) у ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Рак яєчників (РЯ) займає 4-те місце у структурі онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, поступаючи за частотою раку молочної залози, ендометрію та шийки матки. При цьому найбільша кількість жінок, хворих на злоякісні пухлини статевих органів, помирають саме від РЯ (50 – 65 %). Летальність на першому році після встановлення діагнозу РЯ складає 35 % [1;2].

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щорічно у світі реєструється понад 192 тис. нових випадків РЯ і більше 114 тис. жінок помирають від цієї онкологічної патології, стандартний показник смертності становить відповідно 7,3 тис. на 100 тис. В Україні захворюваність на РЯ складає 16,4 на 100 тис. населення, а смертність – 9,8 на 100 тис. населення. Впродовж першого року після встановлення діагнозу РЯ в Україні помирає майже 40 % таких хворих [1;2].

В теперішній час провідним методом лікування РЯ залишається хірургічний, однак основні шляхи поліпшення результатів лікування даної патології пов'язані з терапевтичним впливом на пухлину і організм хворої.

Важливу діагностичну та прогностичну інформацію про біологічну поведінку пухлини (швидкості її зростання, здатності до інвазії та метастазування, стійкості до хіміопрепаратів) дозволяють отримати молекулярно-біологічні маркери (МБМ), які визначаються у тканині пухлини. Нині найбільш активно вивчається прогностичне значення маркерів апоптозу, ангиогенезу, проліфе-

рації та інших для безрецидивної і загальної виживаності хворих [3].

Ген p53 є одним із найбільш вивчених представників групи генів-супресорів пухлинного росту, що дістав символічну назву «хранитель генома». Він міститься в короткому плечі 17 хромосоми (17q13) і кодує фактор транскрипції, який забезпечує продукцію і функціонування білків, контролюючих клітинне ділення, репарацію ДНК і апоптоз. Порушення функції p53 призводить до втрати супресивних властивостей і стимулює пухлинний процес [4;5]. Активність p53 потрібна для деяких форм апоптозу, його мутації асоційовані з агресивністю перебігу захворювання і стійкістю пухлинних клітин до хіміо- або променевої терапії.

Білки сімейства Bcl (Bcl-2 і Bax) грають ключову роль в регуляції апоптозу. Вони індукують або інгібують апоптоз. Встановлена зворотна залежність між експресією Bcl-2 та накопиченням в клітинах p53. За відсутності або рідкій експресії p53 знайдена часта експресія Bcl-2 в цих тканинах. Нині одночасне тестування Bcl-2 і p53 успішно використовується як прогностичний маркер при РЯ [6]. При спільному аналізі експресії двох білків з p53 показано, що найкращий прогноз при РЯ мають хворі з p53-, Bcl-2+, Bax+ і малою залишковою пухлиною.

Одним із МБМ, що характеризує біологічні властивості злоякісних утворень, є так звана проліферативна активність пухлини, про яку можна судити шляхом визначення ступеня експресії негістонного білка (Ki67). Його експресія при

РЯ виявлена в 98 % випадків.

Встановлена кореляція між кількістю клітин, експресуючих Ki67 та ступеня злоякісності пухлини. Пацієнти, пухлини яких експресують Ki67 більш, ніж в 20 % клітин, мають високий ризик розвитку рецидиву захворювання [6].

Ендотеліальний фактор росту (VEGF) є головним чинником, що індукує утворення нових судин в пухлині шляхом стимуляції ділення і міграції ендотеліальних клітин довколишніх судин. Експресія VEGF в злоякісних пухлинах поєднується з посиленням її метастатичної активності та вкороченням безрецидивної виживаності.

Молекулярно-біологічні маркери – p53, Bcl-2, Ki67 і VEGF відіграють важливу роль в розвитку хвороби, можуть впливати на результати лікування та виживаності.

Таким чином, досі не визначені найбільш значимі МБМ для прогнозування перебігу хвороби та вибору індивідуалізованої терапії РЯ, що визначає актуальність проведеного дослідження.

Мета дослідження

Порівняльна оцінка рівня експресії молекулярно-

рно-біологічних маркерів пухлини у хворих на рак яєчників III–IV стадії залежно від віку та виду комбінованого лікування.

Об'єкт та методи дослідження

Імуногістохімічне дослідження з визначенням білків p53, Bcl-2, Ki67 та VEGF було проведено 75 хворим на РЯ III–IV (Т3а-сNxM0-1). Усі хворі були розділені на 2 групи за видом лікування. Першу групу становили 46 (61,3 %) пацієнток, лікування яких було розпочате з неад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) з подальшим хірургічним лікуванням. Друга група складалася з 29 (38,7 %) хворих, яким на першому етапі було виконано оперативне лікування з подальшим проведенням ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ).

Вік хворих на РЯ коливався в діапазоні від 23 до 77 років. Хворих молодше 30 років було 4 (5,3 %), старше 70 років – 3 (4 %) (рис. 1).

Хворих з III стадією РЯ було 54 (72±5,2)%. Пацієнток з IV стадією захворювання – 21 (28±5,2)%. Більшість хворих з III (Т3а-сNxM0) і з IV

(Т3а-сNxM1) стадією РЯ були у віці 50 – 60 років.

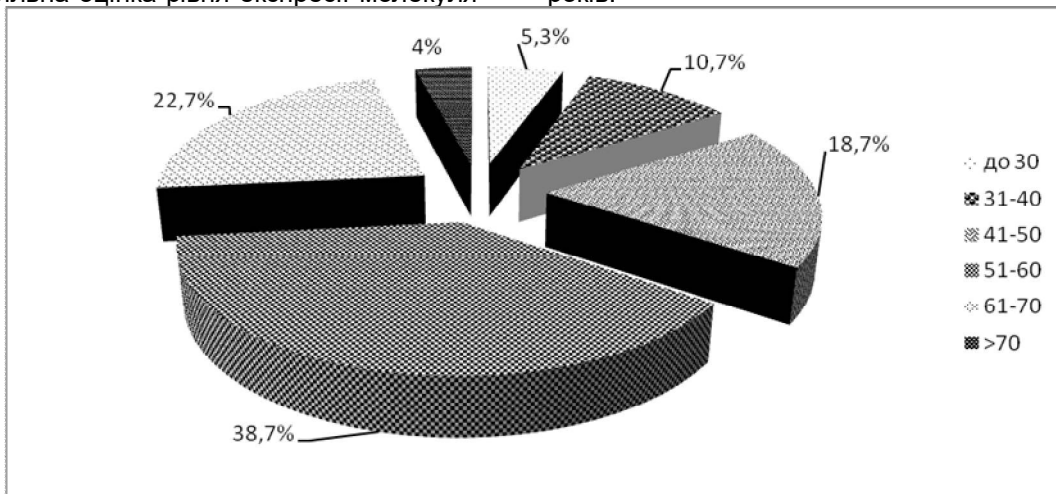


Рис. 1. Розподіл хворих на РЯ III–IV стадії залежно від віку.

Критерії прогнозу біологічної агресивності новоутворень вивчалися за допомогою маркера проліферативної активності Ki67 (Mib-1) і маркерів апоптозу Bcl-2 (124) і p53 з використанням первинних моноклональних антитіл (МКАТ), Ready-to-Use.

Оцінку неопластичності пухлинної стромы проводили при використанні фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Демаскуюча термічна обробка була виконана по методу кип'ятіння зрізів в цитратному буфері (рН 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовувалася система детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). Як хромоген використовувався DAB (діамінобензидин).

Підрахунок результатів здійснювали за допомогою окулярної сітки Автандилова Г. Г. (2002

р.) у 10 довільно вибраних полях зору при збільшенні x400. Оцінку імуногістохімічної мітки проводили за двома параметрами: ступень розповсюдження та інтенсивність забарвлення. Ступень розповсюдження мітки враховувалася за процентним змістом забарвленої цитоплазми клітин від загального числа клітин у полі зору (Ki67 (Mib-1) і p53). Для оцінки ступеня вираженості (інтенсивності) забарвлення використали напівкількісну шкалу: + – слабка, ++ – помірна, +++ – виражена цитоплазматична (для Cytokeratin PAN, Cytokeratin HMW vE34, VEGF, bcl-2 (124)) або мембранна (для Cytokeratin PAN і Cytokeratin HMW vE34) реакція.

Обробка результатів дослідження проведена з використанням описативної статистики та непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення рівня експресії mt p53 в залежності від віку хворих наведено в табл. 1. На підставі аналізу даних можна відмітити, що високі значення експресії mt p53 у хворих на РЯ віком до 50 років зустрічаються достовірно частіше, ніж середні. Частота трапляння відсутності експресії mt p53 (9 хворих) і її наявності (16 хво-

рих) в цій групі достовірно розрізняється ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$). У більш старшій віковій групі усі рівні експресії представлені практично в рівному відсотку випадків. Але відсутність експресії mt p53 (17 хворих) і її наявність (31 хвора) в групі хворих старше 50 років достовірно розрізняється ($\chi^2 = 8,2$; $p < 0,05$).

Таблиця 1
Розподіл хворих на РЯ залежно від рівня експресії tr 53 в пухлині

Рівень експресії mt p53, %	Вік хворих РЯ III – IV стадії	
	до 50 років (n=25)	після 50 років (n=48)
0	9 (36±9,6)	17 (35±6,9)
5 – 50	5 (20±8,0)	16 (3 ±6,8)
51 – 100	11 (44±9,9) ¹ $\chi^2=5,9$	15(32±6,7)

Примітка: ¹ - відмінності в частоті трапляння значень mt p53 (5 – 50 %) і (51 – 100 %) достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); n – кількість хворих в віковій групі.

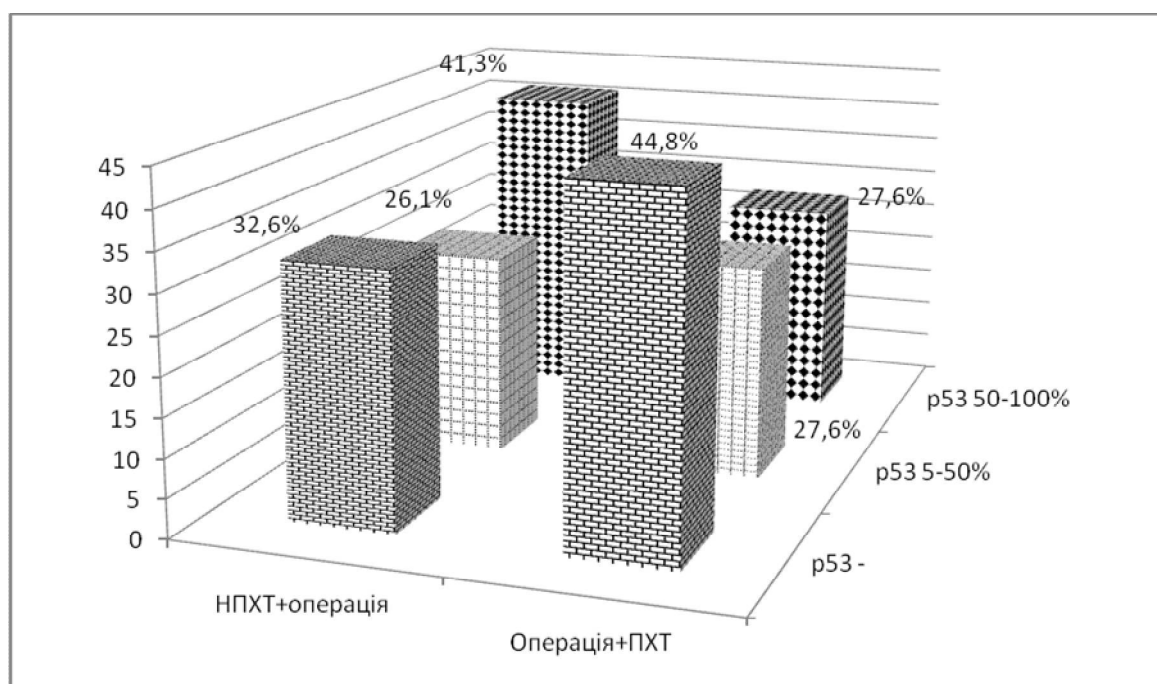


Рис. 2. Розподіл хворих першої та другою групи в залежності від рівня експресії mt p53 в пухлині.

Таблиця 2
Розподіл хворих на РЯ залежно від рівня експресії Ki67 в пухлині

Рівень експресії Ki67, %	Вік хворих на РЯ III–IV стадії, роки	
	до 50 (n=25)	після 50 (n=48)
0	7 (28±9,0)	16 (33±6,8)
1-40	11 (44±9,9)	20 (42±7,1)
41-100	7 (28±9,0)	12 (25±6,3)

Примітка: n – кількість хворих в віковій групі.

Розподіл хворих на РЯ різного віку залежно від рівня експресії Ki67 наведено в табл. 2.

В проведеному дослідженні було встановлено, що у хворих на РЯ першої групи, яким проводилася НПХТ, висока експресія mt p53 спостерігалася у 41,3% випадків, відсутність експресії траплялася рідше (32,6%). У хворих другої групи, яким ПХТ проводилася після хірургічного втручання, навпаки відсутність експресії mt p53 була виявлена в 44,8 % випадків, а висока експресія - в 27,6 % (рис. 2).

пресія - в 27,6 % (рис. 2).

На підставі аналізу наведених в табл. 2 даних можна відмітити, що достовірно частіше ($\chi^2 = 9,7$; $p < 0,05$) в групі хворих віком до 50 років в пухлині наявна експресія Ki67 (18 хворих), ніж відсутня (7 хворих). Аналогічний розподіл існує і в групі хворих старше 50 років. Достовірно ($\chi^2 = 10,7$; $p < 0,05$) частіше у цій групі трапляються хворі з експресією Ki67 в пухлині (32 хворих), ніж без неї (16 хворих).

В обох вікових групах достовірно частіше трапляється показник Ki67 відмінний від нуля (наявність експресії). Розподіл хворих в обох вікових групах в залежності від наявності/відсутності або відповідного рівня експресії Ki67 статистично не розрізняються, що вказує на відсутність залежності рівня експресії Ki67 від ві-

ку хворих.

У хворих першої групи відсутність експресії Ki67 спостерігалася в 2 рази частіше (41,3% випадків), в порівнянні з другою групою хворих (20,7% випадків), що свідчить про пригнічення експресії Ki67 на фоні проведення НПХТ (рис. 3).

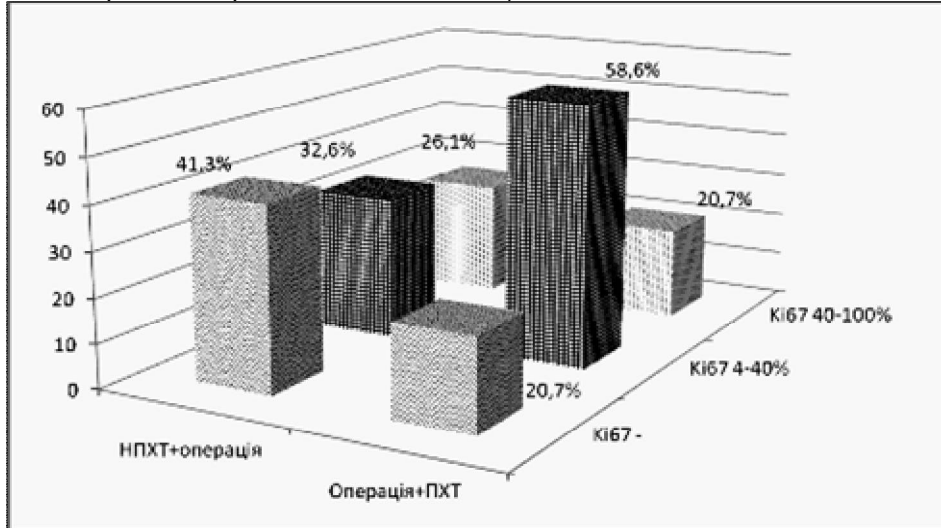


Рис. 3. Розподіл хворих першої та другою групи в залежності від рівня експресії Ki67.

Таблиця 3
Розподіл хворих на РЯ залежно від наявності експресії Vcl-2 в пухлині

Наявність експресії Vcl-2	Вік хворих на РЯ III-IV стадії, роки	
	до 50 (n=25)	після 50 (n=48)
Негативний	9 (36±9,6) ¹	28 (58±7,1)
Позитивний	16 (64±9,6)	20 (42±7,1)

Примітка: ¹ - відмінності в частоті трапляння відсутності експресії Vcl-2 і її наявності в групі хворих до 50 років достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); n – кількість хворих в віковій групі.

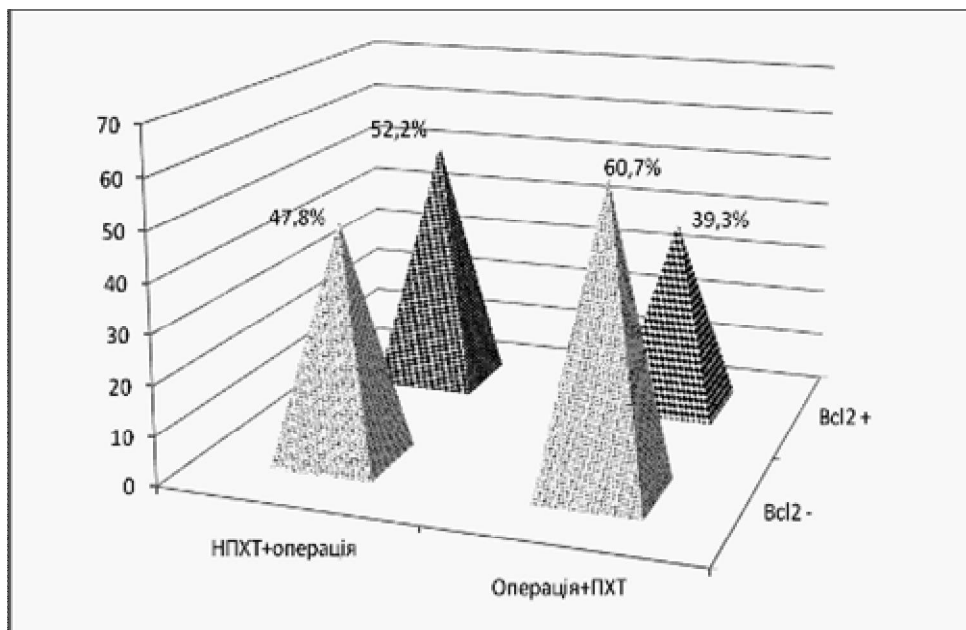


Рис. 4. Розподіл хворих на РЯ першої та другої групи в залежності від наявності експресії Vcl-2.

Таблиця 4

Розподіл хворих на РЯ в залежності від наявності експресії VEGF

Наявність експресії VEGF	Вік хворих на РЯ III-IV стадії, роки	
	до 50 (n=21)	після 50 (n=46)
Негативний	8 (38±10,6)	28 (61±7,2)
Позитивний	13 (62±10,6)	18 (39±7,2) ¹
		$\chi^2=4,4$

Примітка: ¹ - відмінності в частоті трапляння відсутності експресії VEGF і її наявності в групі хворих старше 50 років достовірні за критерієм χ^2 ($p < 0,05$); n – кількість хворих в віковій групі.

Розподіл хворих на РЯ III-IV в залежності від віку та наявності експресії Vcl-2 наведено в табл. 3.

Вивчення наявності експресії Vcl-2 в залежності від віку хворих показало, що групі до 50 років достовірно частіше наявна експресія Vcl-2, чим відсутня. У групі хворих віком старше 50 років достовірних відмінностей в частоті трапляння хворих з наявністю експресії Vcl-2 або її відсутністю немає. Вікові групи по частоті трапляння позитивних та негативних значень Vcl-2 статистично не відрізняються.

У першій групі пацієнтів, які отримували НПХТ, частіше спостерігалася експресія Vcl-2

ніж в другій групі (60,7 % і 39,3 % відповідно) (рис. 4).

Результати вивчення наявності експресії VEGF в залежності від віку хворих наведено в табл. 4. На підставі наведених в табл. 4 даних можна відмітити, що розподіл хворих в першій та другій вікових групах в залежності від наявності експресії VEGF різний. В першій віковій групі частіше трапляється експресія VEGF, а в другій – її відсутність, хоча достовірних відмінностей між віковими групами за цим показником не виявлено, що може бути пов'язане з невеликими об'ємами досліджуваних груп.

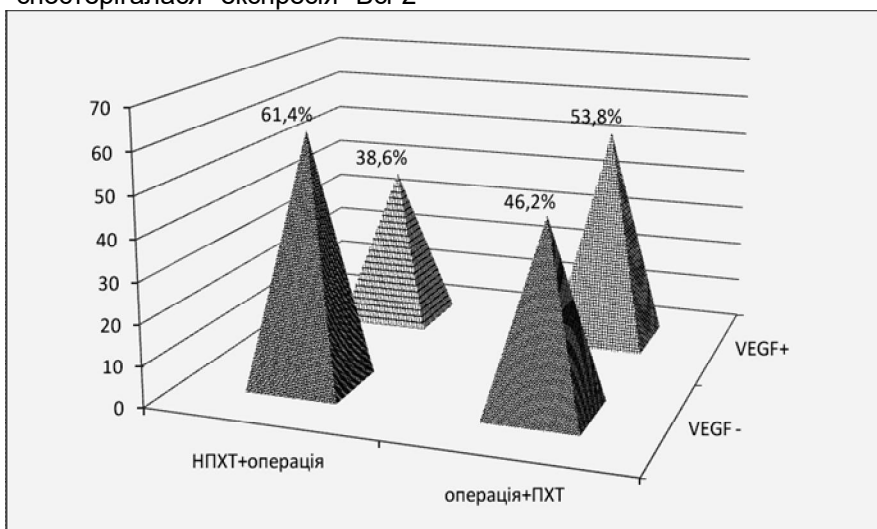


Рис. 5. Розподіл хворих на РЯ першої та другої групи в залежності від наявності експресії VEGF.

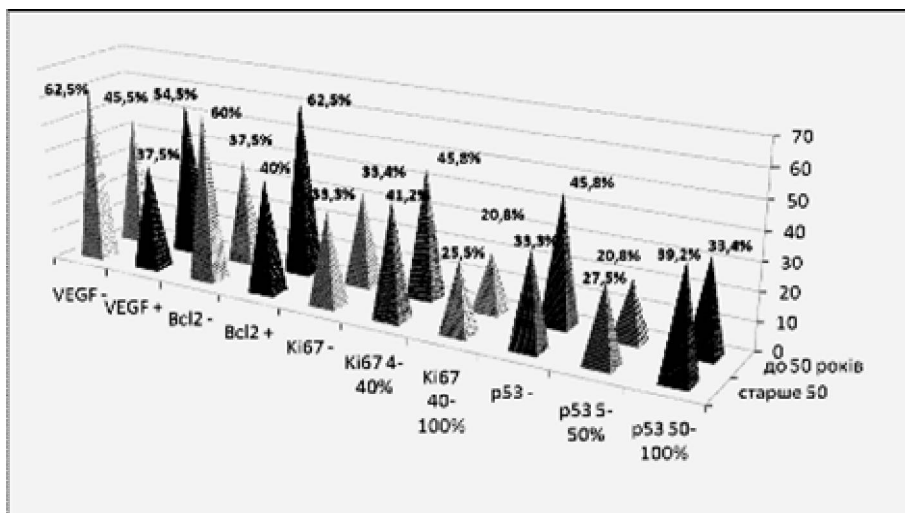


Рис. 6. Розподіл хворих на РЯ III-IV стадії різних вікових груп в залежності від рівня експресії МБМ.

На рис. 5 наведено розподіл хворих першої та другої групи в залежності від наявності в пухлині фактору росту ендотелію судин VEGF.

Як видно з рис. 5, у хворих першої групи відсутня експресія VEGF в пухлині у 61,4% випадків, а у хворих другої групи тільки у 46,2% випадків, що може вказувати на вплив НПХТ на ендотеліальний фактор росту.

На рис. 6 наведено розподіл хворих на РЯ III–IV стадії різних вікових груп в залежності від рівня експресії МБМ.

У пацієнток до 50 років виявлена висока експресія VEGF та Vcl-2 у 54,5% та 62,5% випадків відповідно в порівнянні з хворими більш старшого віку, у яких в більшій кількості спостережень відсутні фактор росту ендотелію судин та експресії Vcl-2 білка (62,5% та 60% випадків відповідно). Експресія mt p53 була високою в групі хворих старше 50 років у 39,2% випадків. У пацієнток молодшого віку, навпаки, маркер апоптозу був відсутній 45,8% хворих. Показники проліфе-

ративної активності майже не відрізнялися і були у межах 4–40% в обох вікових групах у 45,8% та 41,2% хворих відповідно.

В табл. 5 наведено розподіл хворих на РЯ III–IV стадії досліджуваних вікових груп в залежності від рівня експресії МБМ з урахуванням виду лікування. Аналіз даних дослідження показав, що у хворих як до 50 років, так і після першої групи (з НПХТ), а також у пацієнток старшого віку другої групи (без НПХТ) відсутня експресія фактору росту ендотелію судин у 54%, 64% та 60% випадків відповідно. У хворих молодшого віку без НПХТ навпаки, частіше має місце висока експресія VEGF (64 % випадків).

У пацієнток до 50 років першої групи частіше спостерігається високий рівень експресії Vcl-2 (75% випадків). В обох групах хворих старше 50 років навпаки, частіше спостерігався негативний маркер апоптозу (у 56% та 69% випадків відповідно).

Таблиця 5
Розподіл хворих на РЯ в залежності від віку, виду лікування та рівня експресії МБМ, (%)

МБМ		Вид лікування			
		НПХТ + операція		Операція + АПХТ	
		до 50 років	Більше 50 років	до 50 років	Більше 50 років
VEGF	+	5 (46±14,5)	12 (36±8,4)	7 (64±14,5)	6 (40±12,6)
	-	6 (54±14,5)	21 (64±8,4)	4 (36±14,5)	9 (60±12,6)
Vcl2	+	9 (75±13)	15 (44±8,6)	6 (50±14,4)	5 (31±11,6)
	-	3 (25±13)	19 (56±8,6)	6 (50±14,4)	11 (69±11,6)
P53,%	0	3 (25±13)	12 (35±8,2)	8 (67±13,6)	5 (29±11,3)
	5-50	4 (33±14)	8 (24±7,3)	1 (8±7,0)	7 (42±12,3)
	51-100	5 (42±14)	14 (41±8,4)	3 (25±12,5)	5(29±11,3)
Ki67,%	0	5 (42±14)	14 (41±8,4)	3 (25±12,5)	3 (17±9,4)
	4-40	5 (42±14)	9 (27±7,6)	6 (50±14,4)	11 (66±11,8)
	41-100	2 (16±11)	11 (32±8,0)	3 (25±12,5)	3 (17±9,4)

Високий рівень експресії mt p53 спостерігався в обох вікових групах хворих, яким проводилася НПХТ, в 42% та 41% випадків відповідно. У хворих другої групи у віці до 50 років у 67 % випадків маркер апоптозу p53 був відсутній, а після 50 років - знаходився у межах 5 – 50 %.

Аналіз отриманих даних показав, що показник негістонного білка Ki-67 залежав від виду лікування. Це підтверджується його відсутністю у 41% випадків у хворих першої групи. Відсутністю або низькою проліферативною активністю Ki-67 (у межах 4-40%), що спостерігалася у 84% пацієнток молодшого віку.

У хворих другої групи (без проведення НПХТ) в обох вікових групах спостерігалася помірна експресія (4 – 40%) Ki67 у 50% та 65% випадках відповідно. Повна відсутність проліферативної активності пухлини у цій групі виявлена лише у 21% хворих.

Висновки

1. Порівняльний аналіз одержаних результатів показав, що вік хворих на поширений РЯ впливає на рівень експресії mt p53 та наявність експресії Vcl-2 та VEGF в пухлині. Залежності рівня експресії Ki67 від віку хворих не виявлено.

2. У хворих на поширений РЯ обох вікових

груп, які отримували НПХТ, у 54-64% випадків відсутня експресія фактору росту ендотелію судин (VEGF). У хворих старшої групи, яким лікування було розпочато з операції, у 60% випадків також відсутня експресія VEGF. У хворих молодшого віку, яким лікування було розпочато з операції, висока експресія VEGF спостерігалася у 64 % випадків. Отримані дані вказують на ефективність НПХТ, особливо у хворих на РЯ молодого віку.

3. У 75% пацієнток до 50 років першої групи спостерігався високий рівень експресії Vcl-2, а у пацієнток другої групи негативний та позитивний маркер спостерігалися в рівному відсотку випадків. В обох групах хворих старше 50 років навпаки, частіше спостерігався негативний маркер апоптозу (у 56% та 69% випадків відповідно).

4. Високий рівень експресії mt p53 спостерігався у 41-42% хворих обох вікових груп першої групи. У хворих другої групи у віці до 50 років у 67 % випадків маркер апоптозу p53 був відсутній, а після 50 років – був відсутній, або знаходився у межах 5 – 50 % у 71% хворих.

5. Аналіз отриманих даних показав, що показник негістонного білка Ki-67 залежав від виду лікування. Це підтверджується його відсутністю у 41% випадків у хворих старше 50 років першої

групи та відсутністю або низькою проліферативною активністю (у межах 4-40%) у пацієнток молодшого віку у 84% випадків. У хворих другої групи (без проведення НПХТ) в обох вікових групах спостерігалася помірна експресія (4–40%) Ki67 у 50% та 65% випадках відповідно. Повна відсутність проліферативної активності пухлини у цій групі виявлена лише у 21% хворих.

Перспективами подальших досліджень

Визначення інформативності МБМ пухлини для прогнозування безрецидивної виживаності хворих на РЯ та термінів виникнення рецидивів.

Література

1. Барышников А. Ю. Програмируемая клеточная смерть (апоптоз) / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин // Рос. онкол. журн. – 1996. – № 1. – С. 58–61.
2. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18, № 2. – С. 10–101.

3. Копнин Б. П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены / Б. П. Копнин; под ред. Д. Г. Заридзе // Канцерогенез. – М.: Научный мир, 2000. – С. 75–91.
4. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад.: З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. І. Михайлович та ін. // Бюл. нац. канцерреєстру України. – К., 2016. – № 18. – 123 с.
5. Шишкин Ю. В. Экспрессия p53, Bcl-2 и Вах при раке яичника III–IV стадии / Ю. В. Шишкин, Ж. Н. Дбар, Е. В. Степанова [и др.] // Онкология: Прил. к журн. «Эксперим. онкология». – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 135–136.
6. Fujimoto J. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesions cancers / J. Fujimoto, H. Sakaguchi, I. Aoki [et al.] // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85, № 3. – P. 313–316.
7. Garzetti G. Vascular Endothelial Growth Factor Expression as a Prognostic Index in Serous Ovarian Cystadenocarcinomas: Relationship with MIB 1 Immunostaining / G. Garzetti, A. Ciavattini, G. Lucarnini // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 73, № 3. – P. 396–401.
8. Levine A. J. The p53 tumor suppressor gene / A. J. Levine, J. Momand, C. A. Finley // Nature. – 1991. – Vol. 351. – P. 453–456.
9. Geisler J. p53 in epithelial ovarian carcinoma: their value as prognostic indicator at median follow-up of 60 months / J. Geisler, H. Geisler, G. Miller [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 77, № 2. – P. 278–282.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОПУХОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Михановский А.А., Кочина М.Л., Харченко Ю.В., Федоренко Н.В.

Ключевые слова: рак яичников, молекулярно-биологические маркеры, неадекватная и адекватная полихимиотерапия.

Цель исследования – сравнительная оценка уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли у больных раком яичников III–IV стадии в зависимости от возраста и вида комбинированного лечения. Иммуногистохимическое исследование опухоли с определением белков p53, Bcl-2, Ki67 и VEGF было проведено 75 больным раком яичников III–IV (T3a-cNxM0-1) стадии. Больные были разделены на две группы в зависимости от вида лечения – неадекватная полихимиотерапия и адекватная полихимиотерапия (АПХТ). В результате проведенного исследования показано, что возраст больных распространенным раком яичников влияет на уровень экспрессии mt p53 и наличие экспрессии Bcl-2 и VEGF в опухоли. Зависимость уровня экспрессии Ki67 от возраста не выявлена. Неадекватная полихимиотерапия эффективно влияет на уровень экспрессии VEGF, особенно у больных молодого возраста. Высокий уровень экспрессии mt p53 наблюдался у 41-42% больных обеих возрастных групп (до 50 лет и старше 50 лет), которые получали неадекватную полихимиотерапию. У больных в возрасте до 50 лет, которым проводили АПХТ, в 67% случаев маркер апоптоза p53 отсутствовал, а у 71% больных старше 50 лет – отсутствовал или находился в пределах 5-50%. Таким образом, не установлено существенного влияния вида лечения на уровень экспрессии mt p53. Анализ полученных результатов показал, что показатель негистонного белка Ki-67 зависел от вида лечения. Это подтверждается его отсутствием у 41% больных, которые получали неадекватную полихимиотерапию, и только у 21% больных, которые получали АПХТ.

Summary

RESULTS OBTAINED BY EVALUATING MOLECULAR BIOLOGIC TUMOUR MARKERS DEPENDING ON THE TYPE OF TREATMENT AND AGE OF PATIENTS WITH DISSEMINATED OVARIAN CANCER

Mikhanovskii O. A., Kochina M. L., Kharchenko Y. V., Fedorenko N. V.

Key words: ovarian cancer, molecular biologic markers, polychemotherapy.

Molecular biological markers (MBMs) detected in tumour tissue can provide important diagnostic and predictive information about the biological behaviour of the tumour (its rate of growth, the ability to invade and metastasize, and resistance to chemotherapy). The prognostic value of markers for apoptosis, angiogenesis, proliferation and other for non-recurring and overall survival of patients is studied most actively nowadays. *The purpose of the study* is to compare the level of expression of molecular biologic tumour markers in patients with III-IV stage ovarian cancer, depending on the type of combined treatment and the age of patients. 75 patients with III-IV ovarian cancer (T3a-cNxM0-1) were examined. We conducted immunohistochemical studies with the determination of proteins p53, Bcl-2, Ki67 and VEGF. All patients were divided into 2 groups according to the type of treatment. The first group was 46 patients (61.3%) who had started treatment with non-adjuvant polychemotherapy (NPCT) with subsequent surgical treatment. The second group consisted of 29 patients (38.7%), who at the first stage got operative treatment followed by adjuvant polychemotherapy (APCT). As a result of the study, it was shown that the age of patients with a common ovarian cancer affects the level of expression of mt p53 and the presence of Bcl-2 and VEGF expression in the tumour. The dependence of the Ki67 expression level on the age of the patients was not detected. In patients with pre-existing pulmonary adenocarcinoma of both age groups receiving NPHC and in

elderly patients who underwent operations, 54-64% of the cases did not have VEGF expression. In younger patients who were first operated, in 64% of cases there was a high expression of VEGF observed. The obtained data indicate the effectiveness of NPCT, especially in patients of young age. A high level of Bcl-2 expression was observed in 75% of patients treated with NPHT up to 50 years old, and in patients who did not have a NPHT, the positive and negative markers were observed in equal percentage of cases. In the groups of patients older 50 with different types of treatment, the negative marker of apoptosis occurred in 56% and 69% respectively. A high expression level of mt p53 was observed in 41-42% of patients in both age groups receiving NPHT. In patients treated for treatment, at the age of 50 years, in 67% of cases, the marker of apoptosis was absent, and after 50 years it was absent or was found in the range of 5 - 50% in 71% of patients. Thus, the type of treatment did not significantly affect the level of expression of mt p53. Data analysis showed that the non-histone protein Ki-67 depended on the type of treatment. This is confirmed by its absence in 41% of cases in patients older 50 and in the absence or low proliferative activity (in the range of 4-40%) in 84% of younger patients receiving NPCT. In the 50-65% of patients in both age groups, which did not have NPCT, moderate expression (4-40%) of Ki67 was observed. The complete absence of tumour proliferative activity in this group was found only in 21% of patients.

УДК 611.84: 616 – 073.432.19 – 053.67

Мірошниченко О. О.

МОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА АНАТОМІЧНИХ ПРОПОРЦІЙ ОЧНИХ ЯБЛУК ЛЮДИНИ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ОРГАНОМЕТРИЇ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

У дослідженні задіяні 107 осіб молодого віку (32 чоловічої та 75 жіночої статі), розподілених на дві групи: перша - 57 осіб з нормальними показниками зору, друга – 50 осіб з функціональними розладами (порушеннями рефракції). Виконаний за результатами органометричного вивчення ока морфометричний аналіз дозволив отримати дефінітивні показники та виявив відсутність значущих відмінностей між групами порівняння (здорові та особи з функціональними розладами зору) за наступними морфометричними параметрами: індексом передньої камери ока (ІПК; коливався у межах від 14,0±0,2 од. до 14,7±0,4 од.), міжзінничною дистанцією (МЗД; коливалася у межах від 61,1±0,7 мм до 62,9±0,6 мм), радіусом кривизни рогівки (РКР; коливався у межах від 7,7±0,1 мм до 7,9±0,1 мм) та товщиною кришталика (ТК; коливалася у межах від 3,7±0,1 мм до 3,7±0,1 мм). Досліджено закономірності вікових (17-20 р.) змін та варіативність значущих органометричних показників серед здорових осіб і з'ясовано, що найбільш значущими стосовно формування функціональних розладів зору є зміни таких морфометричних параметрів ока, як ПЗВ та ГПК.

Ключові слова: анатомія, очне яблуко, морфометрія, органометрія.

Робота виконана згідно тематичного плану наукових досліджень кафедри анатомії людини ХНМУ «Морфологічні особливості органів і систем тіла людини на етапах онтогенезу», № держреєстрації №0114U004149.

Вступ

Вивчення морфофункціональної організації зорового аналізатора, зокрема, елементів його периферійного відділу - очних яблук - здавна притягує увагу численних дослідників [3;8]. Імпульсу багатоплановим дослідженням ока, природно, надає клінічна офтальмологія, оскільки патологія органа зору серед соматичних хвороб продовжує займати одне з чільних місць. Особливої ваги набувають аномалії анатомічно-оптичної системи (рефракційного апарату) ока в популяції людей молодого віку. Офіційна статистика свідчить, що, наприклад, міопією страждає кожен третій мешканець планети, питома вага її в різних вікових групах складає 20-25 %, а у шкільному віці сягає 32 % [1;14;19]. Аномалії рефракції істотно погіршують якість життя сучасних людей, а перенасичення освітньо-інформаційного простору, в свою чергу, індукує прогресування таких порушень [16;17]. Вони вивчаються різноманітними клініко-

інструментальними методами, що дає змогу встановити морфологічні особливості очних яблук та їх окремих анатомо-оптичних компонентів у нормі та при розладах рефракції [6;13;15]. Наприклад, при міопії мають місце надмірна опуклість рогівки (кришталика) або збільшення передньо-заднього розміру очного яблука, відповідно до чого розрізняють форми короткозорості. Встановлено, що при збільшенні передньо-задньої осі (ПЗВ) очного яблука (в нормі вона складає близько 24 мм) на 1 мм виникає міопія в – 3 дптр, на 2 мм – у – 6 дптр, на 3 мм – у – 9 дптр. Коли ПЗВ досягає 32 мм подальше погіршення зору відбувається з кожним міліметром на – 20 дптр. Надмірне розтягнення очного яблука (переважно за рахунок його заднього сегмента) супроводжується морфологічними змінами на дні ока, які можуть призвести до важких ускладнень. Як свідчить низка досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів, індуктором прогресування міопії та розвитку ускладнень є порушення біомеханічних (опорних) властивостей