



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18143 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 10/02
G01N 33/531

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РАКУ ГОРТАНІ

1

(21) u200606965

(22) 22.06.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Ковтуненко Олександр Васильович, Шпонька Ігор Станіславович, Тимчук Сергій Миколайович, Березнюк Володимир Васильович, Гриценко Петро Олексійович, Бондарєва Валентина Олександрівна, Дорохова Олена Володимирівна

(73) Ковтуненко Олександр Васильович, Шпонька Ігор Станіславович, Тимчук Сергій Миколайович, Березнюк Володимир Васильович, Гриценко Петро Олексійович, Бондарєва Валентина Олександрівна, Дорохова Олена Володимирівна

(57) Спосіб прогнозування клінічного перебігу раку гортані, що включає біопсію тканин під час ларингоскопії, фарбування препаратів за Ван-Гизоном гематоксиліном і еозином, формування зрізів, їх мікроскопічне дослідження та оцінку результатів, який відрізняється тим, що додатково здійснюють імуногістохімічне дослідження гістологічних препаратів з використанням моноклональних антитіл Ki-67 як маркерів онкологічного процесу, під час якого визначають загальну кількість клітин з пофарбованими і непрофарбованими ядрами, рівні експресії онкосупресорних генів p53 як ключового регулятора апоптозу та контролера цілісності геному, і bcl-2 як регулятора клітинної смерті й блокатора апоптозу, цитокератинів СК AE1 /AE3, СК19 як маркерів епітеліального диференціювання клітин, а при оцінці результатів, по реакції онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 на активацію моноклональними антитілами Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування, визначають онкологічний статус пухлини, по експресії онкосупре-

2

сорних генів p53 і bcl-2 - імуногістохімічний статус, по реакції ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 - проліферативну активність, за підвищенням експресії цитокератинів СК AE1 /AE3, СК19 - форми раку, у залежності від розмірів, інтенсивності збільшення, частоти метастазування, рецидиву пухлин і рівня інвазії - ступені гістологічного диференціювання раку, при виявленні порушень функцій онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 і реакції понад 10% ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування онкологічний статус пухлини кваліфікують позитивним, імуногістохімічний статус - негативним, якщо експресія онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 перевищує норму, а проліферативну активність - високою, якщо понад 30% ядер пухлинних клітин реагує на їх активацію моноклональним антитілом Ki-67, встановлюють високодиференційовану форму раку, якщо спостерігають підвищення експресії цитокератинів СК AE1/AE3 в клітині та пригнічення стану проміжних мікротрубочок і філаментів, встановлюють низькодиференційовану форму раку, якщо спостерігають підвищення експресії цитокератину СК19 в клітині та пригнічення простих епітеліїв, уточнюють ступені гістологічного диференціювання раку за рівнями і спектром експресії фракцій цитокератинів СК AE1/AE3, СК19 в клітині та прогнозують несприятливий перебіг процесу щонайменше за погіршенням будь-яких 2 параметрів у комбінації проліферативної активності онкологічного чи імуногістохімічного статусів і морфологічний варіант раку, з урахуванням форм і ступенів його гістологічного диференціювання.

Корисна модель відноситься до медицини, наприклад, до визначення, виміру чи реєстрації з діагностичною ціллю, також до досліджень або аналізу матеріалів, переважно, імунологічних (з використанням антигенів або антитіл) і може бути використаною в оториноларингології, онкології чи патоморфології для з'ясування ймовірностей ме-

тастазування та чутливості пухлинних тканин до променевого чи хіміотерапевтичного впливу для раннього, доклінічного прогнозування перспектив з'явлення рецидивів чи метастазів і визначення найбільш раціональних методик лікування.

З клінічної практики відомий спосіб діагностики рака гортані, що включає реоенцефало- та реоти-

(19) UA (11) 18143 (13) U

реографію, здійснювану над судинами щитовидної залози, оцінку регіонального гортанного кровотоку та діагностування [1]. Технічне рішення ґрунтується на спільності кровопостачання головного мозку і ЛОР-органів з сонної артерії. Однак, як інформують анатомогістологічні дослідження [2], спустошеності дрібних артерій і артеріоли, прихильність просвітів магістральних артерій гортані до зміни, залежність ступенів їх облітерації від виразності онкологічного процесу і побічний характер оцінки регіонального гортанного кровотоку, наприклад, через кровообіг судин мозку й щитовидної залози, можуть спотворювати прогностичні висновки. Разом із цим, опрацювання і практична апробація об'єкта серед хворих на рак гортані при однаковій стадії перебігу стримує інформативність щодо виразності гемодинамічних розладів і конкретності фаз перебігу онкологічного процесу.

Також відомий спосіб діагностики рецидивів і метастазів рака, що містить забір зразків тканин різних органів, дослідження сироватки крові, визначення в ній супероксид-дисмутази активності R-білків, відносну оцінку активності останніх й виявлення рецидиву та/або метастазування ракових клітин. При підвищеній активності R-білків додатково з'ясовують локалізацію онкологічного процесу, наприклад, шляхом інкубації зразків тканин різних органів з сироваткою крові, з подальшою ідентифікацією перебігу патологічного процесу по зміні в них активності R-білків [3]. Незалежно від гістології, використання способу сприяє виявленню локалізації онкологічного процесу (органів-мішеней) по зникненню супероксид-дисмутази активності R-білків ще до появи клінічних ознак метастазів та/або рецидиву, що виключає спотворення прогностичних висновків. Покращення об'єктивної складової прогнозу досягається за рахунок прямого дослідження супероксид-дисмутази активності R-білків й ідентифікації результатів з ознаками патологічного процесу конкретних зразків тканин. Але інформативність відомої методики, наприклад, про ступінь виразності гемодинамічних розладів і конкретність фаз перебігу онкологічного процесу залишається неприйнятною.

За сукупністю ознак найбільш наближеним до корисної моделі, що заявляється, є спосіб прогнозування клінічного перебігу рака гортані, що включає біопсію тканин гортані під час ларингоскопії, фарбування препаратів по Ван-Гизону, гематоксиліном і еозином, готування зрізів, їх мікроскопічне дослідження, оцінку результатів і прогнозування [4]. Однак, наданий спосіб є корисним лише на доклінічному етапі, при цьому відсутність кількісних критеріїв стримує об'єктивність прогнозування, щодо виразності гемодинамічних розладів, притаманних різним фазам перебігу онкологічного процесу та інтерпретацію вихідних даних.

Як встановлено з досліджуваного рівня техніки, вищезазначені об'єкти, у т.ч. й решта протилежних до них, які віднесені до прогнозування раку інших органів людини, мають у власній основі недостатню номенклатуру параметрів пухлини.

Тож, нестача вхідних критеріїв для методик прогнозування, разом з обмеженістю інтерпретації вихідних даних, зумовлює отримання неприйнятного кінцевого результату. Це пояснюється тим,

що гетерогенний характер онкологічних пухлин однієї й тієї ж локалізації, як неадекватна відповідь на хіміопроменеву терапію, зумовлений морфологічними формами, отупінню зрілості та імунологічними особливостями ракових клітин. Різний характер пухлин, відповідальних за гетерогенність, змушує отримувати уявлення про розмаїті клінічні чинники та з'ясовувати не лише поточний перебіг захворювання, але й призначення адекватної терапії, виходячи з властивостей пухлинного генезу тканин певної локалізації.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб прогнозування клінічного перебігу рака гортані, який шляхом розширення уявлень щодо біологічних властивостей ракових клітин за рахунок збільшення інтенсивності їх демаскування і числа вхідних критеріїв забезпечує покращення об'єктивності, інформативності й інтерпретації кінцевого результату при використанні.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при використанні у відомому способі прогнозування клінічного перебігу рака гортані, що включає біопсію тканин під час ларингоскопії, фарбування препаратів по Ван-Гизону, гематоксиліном і еозином, формування зрізів, їх мікроскопічне дослідження та оцінку результатів, у відповідність з корисною моделлю, додатково здійснюють імуногістохімічне дослідження гістологічних препаратів з використанням моноклональних антитіл Ki-67, як маркерів онкологічного процесу, під час якого визначають загальну кількість клітин з пофарбованими і непрофарбованими ядрами, рівні експресії онкосупресорних генів p53, як ключового регулятора апоптозу та контролера цілісності геному, і bcl-2, як регулятора клітинної смерті й блоатора апоптозу, цитокератинів CK AE1/AE3, CK19, як маркерів епітеліального диференціювання клітин, а при оцінці результатів, по реакції онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 на активацію моноклональними антитілами Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування, визначають онкологічний статус пухлини, по експресії онкосупресорних генів p53 і bcl-2 - імуногістохімічний статус, по реакції ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 - проліферативну активність, за підвищенням експресії цитокератинів CK AE1/AE3, CK19 - форми рака, у залежності від розмірів, інтенсивності збільшення, частоти метастазування, рецидиву пухлин і рівня інвазії - ступіні гістологічного диференціювання рака, при виявленні порушень функцій онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 і реакції понад 10% ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування онкологічний статус пухлини кваліфікують позитивним, імуногістохімічний статус - негативним, якщо експресія онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 перевищує норму, а проліферативну активність - високою, якщо понад 30% ядер пухлинних клітин реагує на їх активацію моноклональним антитілом Ki-67, встановлюють високодиференційовану форму рака, якщо спостерігають підвищення експресії цитокератинів CK AE1/AE3 в клітці та пригнічення стану проміжних мікротрубочок і - філаментів, встановлюють низькодиференційовану форму рака, якщо спостерігають підвищення експресії цитокератину CK19 в клітці та

пригнічення простих епітеліїв, уточнюють ступіні гістологічного диференціювання раку за рівнями і спектром експресії фракцій цитокератинів СК AE1/AE3, CK19 в клітці та прогнозують несприятливий плин процесу, щонайменше, за погіршенням будь-яких 2 параметрів у комбінації проліферативної активності, онкологічного чи імуногістохімічного статусів і морфологічний варіант раку, з урахуванням форм і ступенів його гістологічного диференціювання.

Як інформує порівняння сукупності ознак пропонуваної корисної моделі з найближчим аналогом, новизна способу полягає в імуногістохімічному дослідженні гістологічних препаратів за допомогою маркерів онкологічного процесу - моноклональних антитіл Ki-67, які зумовлюють реакції онкосупресорних генів p53 і bcl-2 й цитокератинів СК AE1/AE3, CK19 у вигляді підвищення експресії. Дослідження онкосупресорних генів p53, bcl-2 відбиває цілісність геному, стани ключової регуляції апоптозу та клітинної смерті, що збільшує кількість вхідних параметрів прогнозування, а з'ясування рівня експресії цитокератинів СК AE1/AE3, CK19 реалізує можливість епітеліального диференціювання клітин, чим поглиблює інтерпретацію вихідних даних. На відміну від найближчого аналогу, фарбування підготовлених препаратів використовують не лише для мікроскопічної візуалізації ракових клітин, але й для отримання відповідних реакцій. З'ясування загальної кількості клітин з пофарбованими і непрофарбованими ядрами дозволяє отримати прогностичні критерії у вигляді відсоткових співвідношень, що поряд з отриманням уявлень щодо рівнів експресії онкосупресорних генів і цитокератинів інформує про використання цифрової основи, а від так, дозволяє більш об'єктивно судити про характер і особливості клінічного перебігу різних фаз раку гортані та збільшити межі прогнозування за рахунок інтерпретації більшої кількості вихідних параметрів: забезпечує визначення проліферативної активності, онкологічного та імуногістохімічного статусів, морфологічного варіанту раку за рахунок демаскування ракових клітин і визначення гемодинамічних розладів.

Проліферативну активність контролюють по реакції ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67. Якщо понад 30% ядер пухлинних клітин реагує на активацію моноклональним антитілом Ki-67, то проліферативну активність кваліфікують високою.

Онкологічний статус пухлини визначають по виявленню порушень функцій онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2. Мутація онкосупресорного гена p53, що притаманна більше ніж половині відомих пухлин людини, є показником втрати функцій ключових регуляцій апоптозу та контролера цілісності геному, а стан гену bcl-2 – показником регуляції клітинної смерті та блокування апоптозу. При реакції понад 10% ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування онкологічний статус пухлини кваліфікують позитивним.

Імуногістохімічний статус ракових клітин визначають по експресії онкосупресорних генів. Якщо експресія онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 перевищує норму, імуногістохімічний статус є не-

гативним.

Можливість визначення форм і ступенів гістологічного диференціювання раку забезпечує визначення морфологічного варіанту раку.

Оскільки цитоскелет усіх типів клітин визначається набором проміжних мікротрубочок і - філаментів, цитоплазматичні проміжні філаменти являють собою поліпептидні нитки, що формують щільну мережу в напрямі від ядра до цитоплазматичної мембрани, а цитокератини є маркерами епітеліального диференціювання клітин, то визначення ракових форм клітин за підвищенням експресії цитокератинів СК AE1/AE3 і CK19 набуло інформативності. При цьому високодиференційовану форму раку виявляють за підвищенням експресії цитокератинів СК AE1/AE3 в клітці та пригніченням стану проміжних мікротрубочок і - філаментів, а низько-диференційовану форму - за підвищенням експресії цитокератину CK19 в клітці та пригніченням функції простих епітеліїв.

Пропоноване технічне рішення також виявляє ступіні гістологічного диференціювання раку, у залежності від розмірів пухлин, їх інтенсивності збільшення, частоти метастазування, рецидиву та рівня інвазії, з можливістю подальшого уточнювання за рівнями і спектром експресії фракцій цитокератинів СК AE1/AE3, CK19 в клітці. Можливість визначення клітинного типу й ступіні диференціювання зумовлена тим, що десмін, гліальний фібрилярний білок, віментин і приферин, як представники цитокератинового ланцюжка, експресують в клітці та піддаються контролю.

Комплексна оцінка усіх вищезазначених показників надає можливість вивести об'єктивний прогноз, щодо несприятливого перебігу процесу, щонайменше, за погіршенням будь-яких 2 параметрів у комбінації проліферативної активності, онкологічного чи імуногістохімічного статусів і морфологічний варіант раку, з урахуванням форм і ступенів його гістологічного диференціювання. Негативний характер прогнозу (швидкий ріст пухлини, раннє й часте метастазування, раннє рецидивування, а від того, і зниження виживаності) за цих умов ґрунтується на низькій ступені диференціювання, підвищенні проліферативної активності, позитивності онкологічних статусів по p53 і/або bcl-2. Такі пухлини вимагають більш твердого і тривалого лікування.

Наведені відомості підтверджують, що застосовані приймання розширюють уявлення про біологічні властивості ракових клітин, завдяки збільшенню інтенсивності демаскування ракових клітин і числа вхідних критеріїв прогнозування, що у покращує об'єктивність, інформативність та інтерпретацію кінцевого результату при використанні. Вірогідність прогнозування клінічного перебігу раку гортані за цих умов становить 0,98-0,99.

Визначення процесу метастазування по експресії онкопротеїну p53 відомо і з прогнозування клінічного перебігу увеальної меланоми в офтальмології. Однак, для ракових клітин увеальної меланоми показовим є інший поріг критичності експресії білка, а решта критеріїв прогнозування, що заявлена у складі пропонуваної корисної моделі, відсутня та впливає на замалу вірогідність прогнозу - 0,65 [5].

Використання маркерних властивостей моноклональних антитіл Ki-67 під час імуногістохімічного аналізу препаратів відомо з прогнозування метастазування увеальної меланоми [6]. Але ці антитіла використані для активації ВАХ-білків, найбільш характерних для увеальної меланоми.

Спосіб комплексної оцінки чутливості пухлини при раку молочної залози до хіміотерапії доводить, що оцінка проліферативної активності клітин молочної залози за допомогою моноклональних антитіл Ki-67 сприяє підвищенню ймовірності прогнозування та вибору адекватної тактики лікування [7]. Проте, властивості відомої методики ґрунтуються на обліку лише одного вхідного прогностичного критерію - індексу БДУ.

Таким чином, сукупність ознак корисної моделі процесу є суттєвою, оскільки має причинно-слідчий зв'язок з отриманням технічного результату. Поряд із цим, наведено твердження інформують про відповідність технічного рішення умові «новизна», оскільки сукупність його відмітних ознак явним чином не впливає з досліджуваного рівня техніки.

Додаткові переваги заявленого об'єкта над найближчим аналогом зв'язуються з можливістю оцінки ефективності консервативного чи хірургічного лікування, а уявлення щодо імуногістохімічного статусу рака сприяють вибору найбільш оптимальної тактики лікування. Так, при збільшенні експресії онкосупресорних генів p53 чи bcl-2 виявляють резистентність пухлин до променевої або хімічної терапії, а при підвищенні проліферативної активності встановлюють чутливість пухлин до радіотерапевтичних засобів. Отримані властивості також інформують про можливість покращення ефективності лікування, зниження токсичності з боку хіміотерапії, скорочення термінів лікування та зменшення чисельності ускладнень.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення способу прогнозування клінічного перебігу рака гортані, з досягненням заявленого технічного результату полягають в наступному.

Для здійснення способу прогнозування клінічного перебігу рака гортані залучають наступні прилади й реактиви. Для визначення імуногістохімічного статусу вказаних маркерів в ракових пухлинах гортані використали авідін-біотиновий імуногістохімічний метод з нанесенням первинних антитіл DO-7, MIB-1 фірми «DAKO» (Данія-США), системи візуалізації LSAB-2 фірми «DAKO» (Данія-США) та оцінювання за допомогою мікроскопа фірми «Leica» модель DLME (Німеччина).

Сутність корисної моделі прогностичного процесу збігається до пошуку проліферативної активності, онкологічного та імуногістохімічного статусів, морфологічного варіанту рака за рахунок демаскування ракових клітин і визначення гемодинамічних розладів. Для цього проводять імуногістохімічне дослідження гістологічних препаратів з моноклональними антитілами Ki-67, визначають рівні експресії онкобілків p53 і bcl-2, цитокератинів СК AE1/E3, СК19. На підставі інтерпретації отриманих результатів визначають морфологічний варіант раку, ступінь диференціювання та рівень інвазії.

Спосіб прогнозування клінічного перебігу рака гортані здійснюють у наступній послідовності.

Під час ларингоскопії здійснюють біопсію тканин. Підготовлені препарати фарбують по Ван-Гизону, гематоксиліном і еозином. Сформовані зрізи відбирають для імуногістохімічного дослідження з використанням моноклональних антитіл Ki-67, як маркерів онкологічного процесу. Під час дослідження визначають загальну кількість клітин з пофарбованими і непрофарбованими ядрами, рівні експресії онкосупресорних генів p53 і bcl-2 і цитокератинів СК AE1/AE3, СК19. При оцінці результатів встановлюють реакції онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 на динаміку моноклональних антитіл Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування і встановлюють онкологічний статус пухлини. При реакції понад 10% підрахованих ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67 і/або на цитоплазматичне фарбування онкологічний статус пухлини кваліфікують позитивним. Імуногістохімічний статус визначають по експресії онкосупресорних генів p53 і bcl-2. Якщо експресія онкосупресорних генів p53 і/або bcl-2 перевищує норму, імуногістохімічний статус кваліфікують негативним. Проліферативну активність з'ясовують по реакції ядер пухлинних клітин на моноклональні антитіла Ki-67. Якщо понад 30% підрахованих ядер пухлинних клітин реагує на активацію моноклональним антитілом Ki-67, то Проліферативну активність вважають високою. Спостерігають за експресіями цитокератинів СК AE1/AE3, СК19 і за їх підвищенням відносно норми визначають одну з форм перебігу рака. За підвищенням експресії цитокератинів СК AE1/AE3 в клітці та пригніченням стану проміжних мікротрубочок і - філаментів виявляють вискодиференційовану форму раку. Підвищення рівня експресії цитокератину СК19 в клітці та пригнічення функції простих епітеліїв є приводом для кваліфікації форми онкологічного процесу низько диференційованою. У залежності від, розмірів, інтенсивності збільшення, частоти метастазування, рецидиву пухлин і рівня інвазії встановлюють ступіні гістологічного диференціювання раку, з можливістю коригування за даними інтенсивності та спектра експресії фракцій цитокератинів СК AE1/AE3, СК19. Інтерпретуючи вихідні параметри дослідження відібраних препаратів здійснюють прогноз перебігу ракового процесу. Несприятливий плин встановлюють, щонайменше, за погіршенням будь-яких з 2 параметрів у комбінації проліферативної активності, онкологічного чи імуногістохімічного статусів. З урахуванням форм і ступенів гістологічного диференціювання, визначають морфологічний варіант раку. За цих умов покращують об'єктивність прогнозування ($p > 0,98$), інформативність та інтерпретацію кінцевого результату.

Приклад.

Хворий В. С. Ковальов, 64 років, перебував у ЛОР-онкологічному відділенні обл. клінічної лікарні ім.І.І. Мечнікова, м.Дніпропетровська з 10.04.2006 з приводу лікування рака гортані І ст., складкової локалізації (T1N0M0) ІІ кл.

20.04.06 у хворого взяли пробу тканин гортані шляхом ларингоскопії, яку піддавали імуногістохімічному дослідженню з використанням моноклональних антитіл Ki-67 і за даними експресії онкобілків p53, bcl-2 і цитокератинів СК AE1/E3, СК19

визначали: проліферативну активність, онкологічний й імуністохімічний статуси, морфологічний варіант раку. Інтерпретуючи отримані дані визначали морфологічний варіант раку, ступінь диференціювання та рівень інвазії.

Морфологічно плоскоклітинний рак з низьким рівнем індексом проліферації Ki-67 - 7%, пухлина яка росте не швидко; p53 - негативна реакція, по bcl-2 - «+» в поєднанні з позитивною мембранною реакцією CK AE1/AE3, CK 19 - свідчить про негативний статус пухлини в ракурсі її агресивності – метастазування рецидивування та відсутності чутливості до хіміопроменевого лікування.

Висновок №3673-74: плоскоклітинний рак, Ki-67 - 7%, по p53 - негативна реакція, по bcl-2 - «+», CK AE1/AE3, CK 19 - позитивна мембранна реакція.

Оцінюючи отримані дані, визначали високий ступінь диференціювання ракових клітин, що інформувало про замалу чутливість пухлини до будь-яких видів хіміопроменевого лікування й оперативну необхідність резекції гортані.

Для порівняння необхідно привести другий варіант у хворого Б. рак гортані складкової локалізації II стадія (T2N0N0) II кл. У хворого взяли пробу тканин гортані шляхом ларингоскопії, яку піддавали імуністохімічному дослідженню з Р використанням моноклональних антитіл Ki-67 і за даними експресії онкобілків p53, bcl-2 і цитокератинів CK AE1/E3, CK19.

Морфологічно плоскоклітинний рак з високим рівнем індексом проліферації Ki-67 - 80%, пухлина яка росте дуже швидко; p53 - виражена позитивна реакція, по bcl-2 - «-» в поєднанні з негативною мембранною реакцією CK AE1/AE3, CK 19 - свідчить про різкий позитивний статус пухлини в ракурсі її агресивності - метастазування рецидивування та високої чутливості до хіміопроменевого лікування. Висновок: плоскоклітинний рак, Ki-67 - 80%, по p53 - виражена позитивна реакція, по bcl-2 - «-», CK AE1/AE3, CK 19 - негативна мембранна реакція.

Хворому необхідно проведення передопераційного хіміопроменевого лікування яке достовірно повисить онкологічні показники лікування. Якщо проводити лікування цього хворого з операцією на першому етапі вірогідність рецидиву та метастазування в строк до 1 року складає 98%, при проведенні лікування з хіміопроменевим лікуванням на першому етапі, а потім операція вірогідність рецидиву та метастазування в строк до 1 року знижується до 35%.

Заявлений спосіб прогнозування клінічного перебігу рака гортані був доопрацьований на базі ОКБ ім. І. І. Мечнікова. Його використання у більшості випадків призводило до корекції здійснюваної терапії і радикальних змін схем лікування.

Переведення хворих на індивідуалізовану форму терапії покращувало ефективність лікування, знижувало токсичність хіміотерапії, скорочувало як терміни лікування, так і чисельність побічних ускладнень.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування клінічного перебігу рака гортані шляхом розширення уявлень щодо біологічних властивостей ракових клітин за рахунок збільшення інтенсивності їх демаскування і числа вхідних критеріїв прогнозування забезпечує покращення об'єктивності ($p > 0,98$), інформативності та інтерпретації кінцевого результату. За рахунок дослідження прогностично значущих клініко-морфологічних критеріїв, імуністохімічних маркерів, як ознак пухлинного процесу, їх систематизації, уявлень щодо біологічних, клінічних і морфологічних властивостей ракових клітин спосіб розв'язує проблеми прогнозування рецидивів пухлин і регіонарних метастазів, з можливістю використання отриманих результатів в ефективній профілактиці локально-розповсюджених форм раку гортані, у т.ч. і серед прогностичне несприятливих хворих, на ранніх етапах терапії, що підвищує виживаність й тривалість життя у пацієнтів.

Можливість відтворення корисної моделі в оториноларингології, онкології чи патоморфології з досягненням заявленого технічного результату доведена клінічним прикладом її конкретного використання, що задовольняє критерію «промислової придатності». Втім, на підставі п.2 Ст.7 Закону запропоноване технічне рішення задачі може бути кваліфіковане корисною моделлю.

Джерела інформації:

1. Плевис О.Я. Реография в оториноларингологии. - М.: Медицина, 1988. - С.55-56.
2. Насреддинов Т.Х. Некоторые особенности кровоснабжения хрящей гортани при раковом поражении // Ушн., нос. и горло бол. - 1978. - №1. - С.24-28.
3. Пат. 2082984 России, МПК G01N33/68. Способ диагностики рецидивов и метастазов рака / Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я., Ткачева Г.Н., Зинькович С.А. (Россия). - №93002347/14, заявл.13.01.93; опубл.27.06.97.
4. Краевский Н.А., Смольяников А.В. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. - М.: Медицина, 1997. - 479с.
5. Пат. 2208789 России, МПК G01N33/50. Способ прогнозирования клинического течения увеальной меланомы на основе маркера апоптоза p53 / Лихванцева В.Г., Степанова Е.В., Сутулов А.Ю. (Россия). - №2002128701/14; заявл.28.10.02; опубл.20.07.03.
6. Пат. 2240560 России, МПК G01N33/53. Способ прогнозирования метастазирования увеальной меланомы на основе маркеров BAX и Ki-67 / Степанова Е.В., Сутулов А.Ю. (Россия). - №2003106294/15; заявл.06.03.03; опубл.20.11.04.
7. Заяв.2001117352 России, МПК G01N33/574. Способ комплексной оценки чувствительности опухоли при раке молочной железы к химиотерапии / Семиглазов В.Ф., Упоров А.В., Иванов В.Г., Топузов Э.Э., Нургазиев К.К., Божок А.А., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. (Россия); НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия). - №2001117352/14; опубл.27.06.01; опубл.20.04.03.

