

симаба как в первой, так и во второй половине курса лечения (рис. 4). Лучевые реакции в виде эпителиита II степени развивались при дозах 28 и 56 Гр соответственно. Других токсических реакций не наблюдалось. Среднее время стихания описанных побочных эффектов составило 16 дней.

Через 4 нед по завершении курса химиолучевой терапии пациенту выполнена лимфаденэктомия на шее слева. По данным гистологического исследования — лечебный патоморфоз IV степени.

Согласно оценке по формам EORTC QLQC30 и QLQ H&N35, переносимость лечения удовлетворительная.

В настоящее время безрецидивный период составляет 29 мес.

Таким образом, химиолучевое лечение, в том числе с применением таргетных препаратов, больных ВПЧ-ассоциированным раком орофарингеальной зоны является перспективным, поскольку с высокой степенью вероятности позволяет рассчитывать на излечение без калечащей операции у лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф. Л. // *Вопр. вирусол.* — 1997. — Т. 42, № 6. — С. 248—251.
2. Поляков П. Ю. *Возможности управления тканевой радиочувствительностью в клинической онкологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — Обнинск, 2009.
3. Applebaum K. M., Furniss C. S., Zeka A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1801—1810.
4. Benevolo M., Mottolese M., Marandino F. et al. // *J. Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 609—612.
5. Dalianis T., Näsman A., Attner P. et al. // 25-th International papillomavirus conference. — Malmö, Sweden, 2009. — Abstr. O-17.04.
6. HPV and other infectious agents in cancer: opportunities for prevention and public health / Eds H. Krueger et al. — New York: Oxford University Press, 2010.
7. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. // *Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59, N 4. — P. 225—249.
8. Kjaer S. K., Chackerian B., van den Brule A. J. et al. // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10, N 2. — P. 101—106.
9. Kreimer A. R., Clifford G. M., Boyle P., Franceschi S. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14. — P. 467—475.
10. Nasman A., Attner P., Hammarstedt L. et al. // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 125. — P. 362—366.
11. Rintala M., Grenman S., Puranen M. et al. // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 35, N 1. — P. 89—94.
12. Scully C. // *Br. Dent. J.* — 2005. — Vol. 199, N 4. — P. 203—207.
13. Shanthi M. // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 781—789.
14. Shiboski C. H., Schmidt B. L., Jordan R. C. // *Cancer.* — 2005. — Vol. 103. — P. 1843—1849.
15. zur Hausen H. // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* — 1999. — Vol. 111, N 6. — P. 581—587.
16. zur Hausen H. *Infections causing human cancer.* — Heidelberg: Wiley-VCH, 2006.

Поступила 21.03.11

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617.52/53-006.6-085.849.1-059:615.277.3

А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. Э. Завалишина, А. В. Черниченко

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОГО/ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена (дир. — акад. РАМН В. И. Чиссов) Минздравсоцразвития России

Роль лучевой терапии в лечении опухолей головы и шеи возрастает, что связано как с тенденцией к органосохраняющему лечению, так и с потребностью в комбинированном и комплексном подходе в случае местно-распространенного рака. В то же время в клинической практике уже недостаточно только группового прогноза для определения адекватной тактики лечения пациентов и все большее значение приобретает индивидуальный подход к определению показаний для лучевой терапии. Несмотря на то что общепринятые клинические и морфологические показатели достаточно информативны при выборе адекватного локального и системного лечения, однако они являются недостаточно индивидуальными. Существует необходимость введения в практику новых предикторов эффективности лучевого лечения, позволяющих оптимизировать стратегию лечения и таким образом улучшить его результаты.

К л ю ч е в ы е с л о в а : предикторы, химиолучевая терапия, опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак

PREDICTORS OF THE EFFICIENCY OF RADIATION/CHEMORADIATION TREATMENT FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

A. R. Gevorgov, A. V. Boiko, L. E. Zavalishina, A. V. Chernichenko

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia

The role of radiotherapy in treating head and neck tumors is on the increase, which is associated with a tendency for organ-saving treatment and with a need for a combination and comprehensive approach in case of locally advanced cancer. At the same time, only group prediction is already insufficient in clinical practice to define adequate treatment for these patients; and an individual approach to defining indications for radiotherapy is increasingly

greater importance. Despite the fact that the generally accepted clinical and morphological parameters are rather informative in choosing an adequate local and systemic treatment; however, they are insufficiently individual. There is a need for putting into practice the new predictors of the efficiency of radiotherapy, which make it possible to optimize treatment policy, thus improving its results.

Key words: *predictors, chemoradiotherapy, head and neck tumors, squamous cell carcinoma*

Опухоли головы и шеи представляют собой значительную группу злокачественных новообразований в общей структуре онкологических заболеваний (18—20%), характеризующуюся прогрессирующим ростом заболеваемости. В 2008 г., по данным А. Jemal и соавт., в мире было зарегистрировано более 600 000 новых случаев заболевания раком головы и шеи, тогда как в 2005 г. — менее 500 000. Ежегодно новообразования этой локализации ответственны более чем за 300 000 смертей. Согласно данным ESMO, заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи в странах Европейского Союза в 2008 г. составила 34,6 на 100 000 населения в год, а смертность — 13,7 на 100 000 населения в год. В России опухоли полости рта и глотки в 2007 г. составили 1,7% всех новообразований, причем 63,7% III—IV стадии. Летальность на первом году жизни у таких больных составляет 43,5%, что значительно превышает ее уровень при многих других локализациях. Пятилетняя выживаемость в значительной степени различается в зависимости от первичной локализации опухоли и составляет более 60% при поражении гортани и 23% при раке гортаноглотки.

При лечении опухолей головы и шеи требуется мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов, лучевых и химиотерапевтов. При выборе метода необходимо учитывать как его эффективность, так и возможные осложнения.

В настоящее время все большее значение приобретает лучевая терапия (ЛТ). Это обусловлено высокой радиочувствительностью ряда опухолей данной локализации, внедрением технологий точного подведения ионизирующего излучения (3D-конформная ЛТ, IMRT, VMAT и др.), а также новых способов радиомодификации. С другой стороны, актуальность лучевой терапии связана с необходимостью комбинированного и комплексного воздействия на местнораспространенные опухоли III—IV стадии. Применение различных комбинаций лекарственных средств в качестве радиосенсибилизаторов значительно повысило эффективность лучевой терапии [3, 4, 10, 15]. В то же время противоопухолевые химиопрепараты не только способствуют гибели опухоли, но и оказывают токсическое действие на нормальные ткани [3, 17, 33, 38, 40, 42]. В случае небольших локализованных поражений выбор органосохраняющего лучевого лечения привлекателен и в то же время рискован ввиду возможной индивидуальной резистентности опухоли.

В связи с этим в последнее время активно предпринимаются попытки предварительной оценки возможности излечения больного с помощью одного метода или сочетания нескольких. В результате сформировалось перспективное направление применения предикторов в прогнозе эффективности лечения злокачественных новообразований.

Характеристика опухолей головы и шеи

Сложная и тесная взаимосвязь анатомических структур, способность опухолевых клеток быстро распространяться на соседние области, общие пути регионарного метастазирования и сходные принципы лечения — все это позволило объединить в одну группу различные по происхождению и структуре злокачественные опухоли. Наиболее частой морфологической формой является плоскоклеточный рак, составляющий более 90% всех опухолей головы и шеи [18, 39].

Плоскоклеточный рак головы и шеи представляет собой сложное многофакторное заболевание, характеризующееся биологической гетерогенностью [8, 27, 29]. Эволюция и прогрес-

сирование рака представляют собой многоступенчатый процесс изменений эпителия на клеточном и молекулярном уровне [12, 16, 28, 58]. В настоящее время можно выделить несколько ключевых факторов, определяющих биологические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи: гены p53, p16, циклин D1, PI3-K/Akt [11, 20, 32], связанные с метастазированием белки (протеазы, белки мезенхимальных клеток, молекулы клеточной адгезии, хемокины) [14, 35, 45, 53], факторы ангиогенеза (VEGF, PDGF, FGF, TGF- α и TGF- β), ИЛ-8, рецепторы эпидермального фактора роста. Важную роль играет и микроокружение клеток опухоли. Безусловно, вышеперечисленное — это только малая часть факторов, определяющих жизнедеятельность и активность раковых клеток.

Состояние проблемы

На сегодняшний день проблема группового прогноза эффективности лучевой терапии для многих солидных опухолей, в том числе головы и шеи, во многом решена. В то же время часто наблюдаются необъяснимые выраженные различия в ответе опухолей одного типа в зависимости от их локализации, в том числе в пределах одного органа. Например, опухоли языка одной морфологической структуры при расположении в подвижной части либо корне характеризуются различной радиочувствительностью [30]. Даже при полностью идентичных морфологически новообразованиях одной локализации результаты ЛТ могут значительно различаться. Как же учесть эти особенности при выборе самостоятельного, комбинированного или комплексного метода лечения местнораспространенного рака? С другой стороны, локализованные опухоли, например гортани T1—2, успешно лечат хирургическим, лучевым и лазерным методами [34]. В таком случае на первый план выходит проблема выбора приоритетного метода локального противоопухолевого воздействия — трансоральное лазерное лечение, лучевая терапия или операция.

В настоящее время основанием для проведения ЛТ, в том числе с радиомодификацией, считают эмпирически обоснованную эффективность лечения злокачественного новообразования согласно его морфологической характеристике, локализации и объему поражения. Однако в выработанных показаниях не учитываются особенности конкретной опухоли и ее микроокружения, поэтому существует опасность проведения заведомо неэффективного лечения. С другой стороны, нельзя исключить вероятность проведения калечащей операции по поводу радиочувствительного новообразования. Следует также учитывать необходимость обоснованного применения дорогостоящих методов лечения.

В настоящее время можно не только изучить фенотипические характеристики злокачественного новообразования (локализацию и гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, распространенность и др.), но и провести детальный молекулярно-генетический анализ до начала, в процессе и после лечения. Уже известны некоторые молекулярно-генетические особенности опухолей различных локализаций, а также потенциальные предикторы эффективности ЛТ. Подробно изучены механизмы действия ионизирующего излучения на неизменные клетки и их микроокружение, а также некоторые аспекты генетики и патофизиологии опухолей. Однако не представлено работ об успешном применении комбинации предикторов, позволяющих достаточно точно предсказать радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей. Особый интерес представляет предопределение эффективности радиомодификаторов.

В настоящее время при определении тактики лечения чаще всего учитываются возраст больного, его пол, показатели TNM, локализация, гистологический тип и степень дифференцировки

Для корреспонденции: *Геворков Артем Рубенович* — мл. науч. сотр. отд-ния высоких технологий лучевой терапии; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, e-mail: mnioi@mail.ru.

опухоли, а также степень ее инвазии и состояние краев резекции при морфологическом исследовании [2]. Целесообразность учета клинических и морфологических факторов при выборе адекватного локального и системного лечения очевидна, однако эти факторы не являются индивидуальными. Поэтому существует необходимость введения в практику новых предикторов, позволяющих оптимизировать стратегию лечения и таким образом улучшить его результаты.

Все факторы прогноза можно разделить на три группы: клинические, морфологические и молекулярно-генетические.

Характеристика проведенных исследований

Клинические и морфологические предикторы эффективности лучевой терапии. Эти две группы включают вошедшие в повседневную клиническую практику показатели, необходимые для определения тактики ведения онкологического больного (возраст, пол, общее состояние пациента, локализация опухоли, TNM, гистологический тип и степень дифференцировки, степень инвазии опухоли, состояние краев резекции и др.). Так, M. Krcas и соавт. [31] установили, что индекс массы тела менее 18,5 (масса тела, кг/рост в метрах в квадрате), а также 5% потеря массы тела в течение 6 мес до начала лечения обуславливают ухудшение результатов химиолучевой терапии (ХЛТ) больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. Коллектив авторов под руководством D. Kademani в 2005 г. завершил исследование [30], включавшее 233 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком ротовой полости, которым проводилось хирургическое лечение в комбинации с лучевой либо ХЛТ. Показанием для проведения послеоперационного противоопухолевого лечения являлись положительный край резекции, низкая дифференцировка опухоли, агрессивное течение опухолевого процесса или большая местная распространенность новообразования. Авторы считают, что из всех отслеженных факторов (возраст, пол, раса, локализация опухоли, состояние краев резекции, степень дифференцировки, TNM, методы противоопухолевого лечения) статистически достоверно на выживаемость влияют стадия процесса и степень дифференцировки опухоли. Согласно проведенному G. Sanguineti и соавт. [46] поливариантному анализу результатов химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком головы и шеи, факторами прогноза локорегионарного контроля оказались методика подведения дозы, показатель N и суммарные дозы химиопрепаратов. Однако влияние на общую выживаемость имела только точность подведения дозы, что подчеркивает ее роль независимо от подключения системной химиотерапии. Исследование G. van den Broek [54] было посвящено созданию клинической номограммы, позволяющей предопределить показатели локорегионарного контроля и выживаемости индивидуально для больных плоскоклеточным раком ротовой полости, глотки и верхнего отдела гортани. Авторами учитывались следующие факторы: первичный объем опухоли, объем измененных лимфатических узлов, общий объем опухолевых масс, уровень поражения лимфатических узлов шеи, сопутствующие заболевания, уровень гемоглобина на момент начала лечения, потеря массы до лечения, а также одностороннее либо двустороннее внутрисосудистое введение химиопрепаратов. В результате проведенного исследования была доказана связь показателей локорегионарного контроля с объемом первичной опухоли и фактом односторонних внутриартериальных инфузий. В то же время низкие показатели выживаемости коррелировали со значительным объемом первичной опухоли, наличием сопутствующих заболеваний, высоким уровнем поражения лимфатических узлов и доклинической потерей массы. Неожиданными являются результаты работы G. Castro и коллег (2008). Ориентируясь на показатели безрецидивной и общей выживаемости больных плоскоклеточным раком головы и шеи, которым проводилось оперативное лечение и адьювантная ХЛТ с цисплатином, авторы посчитали неинформативными такие предикторы, как позитивный край резекции, экстракапсулярное распространение опухоли вне узлов и значительное общее время лечения.

В клиническую группу прогноза также дополнительно можно внести и никотиновую зависимость. Так, по данным шведского онколога L. Sharp [48], факт курения у больных до постановки диагноза и начала лечения связан с ухудшением его результатов. Гипоксия вследствие действия никотина в процессе лучевого лечения также значительно снижала его эффективность. В то же время, как было показано, курение в процессе ЛТ приводило к раннему появлению выраженных лучевых реакций.

Американские исследователи во главе с M. Suntharalingam [52] проанализировали результаты и переносимость одно-временного химиолучевого лечения 111 больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (T4 67%, T3 21%) [63]. Лучевое лечение проводилось в комбинации только с карбоплатином (28 пациентов) либо его комбинацией с блеомицином (23) или паклитакселом (60). Режим подведения ионизирующего излучения заключался в ежедневном однократном облучении в дозе 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 70,2 Гр. При этом в качестве факторов прогноза рассматривались возраст, раса, пол, локализация первичной опухоли, степень ее дифференцировки, показатели TNM и схема лечения, а также непосредственные его результаты в процессе лечения и по окончании курса. Средняя длительность наблюдения за больными в 1—2-й группах составила 98 мес, а в 3-й группе — 30 мес. В качестве показателей эффективности лечения были избраны степень резорбции опухоли, безрецидивная и общая выживаемость. При одно- и поливариантном анализе на степень резорбции достоверно влияла только длительность курса терапии. Так, при перерыве в лечении не более 1 нед степень полной резорбции опухоли возросла с 50 до 80%. В результате поливариантного анализа наиболее информативными предикторами высоких показателей общей выживаемости были признаны полная резорбция опухоли в процессе лечения и независимо от нее схема лечения в 3-й группе (ЛТ + карбоплатин + паклитаксел). При анализе показателей безрецидивной выживаемости важную роль играл показатель N. В данном исследовании авторы в полной мере оценили информативность клинических и отчасти морфологических предикторов, однако при этом не учитывали молекулярно-биологические характеристики опухолевой ткани.

Наиболее интересно исследование P. Pedruzzi и соавт. [36], в котором проанализированы данные о 361 больном плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны, получившем лечение в двух бразильских клиниках с января 1990 г. по декабрь 2001 г. Проводился ретроспективный анализ данных с оценкой безрецидивной и общей выживаемости, а также степени резорбции опухоли. В 46,8% случаев опухоль локализовалась в миндалине и в 28% — в основании языка. Преимущественно это были местно-распространенные процессы III и IV стадии (92,8%). Согласно полученным данным, достоверно связанными с результатами лечения были признаны такие факторы, как возраст, сумма по шкале Zubrod, потеря массы, наличие сопутствующих заболеваний, стадия тяжести симптоматики, стадия по Berg, по Piccirillo, вовлечение окружающих мягкотканых структур и костей, состояние лимфатических узлов, стадия заболевания и дозы ионизирующего излучения. Поливариантный анализ показал, что независимыми являются такие прогностические факторы, как сумма по шкале Zubrod, стадия по Berg, наличие сопутствующих заболеваний и дозы ионизирующего излучения.

В исследовании были успешно объединены клинические и морфологические предикторы, в то же время совсем не учитывались молекулярно-генетические характеристики опухоли. Разработанная авторами комбинация предикторов позволяла с относительной точностью предопределять эффективность лучевого лечения, однако такая информация имела слишком вероятностный характер и не позволяла с уверенностью рекомендовать тот или иной алгоритм лечения больных. Кроме того, не было предложено методик повышения эффективности предикторов за счет системы совместной оценки их показателей в зависимости от роли каждого фактора в едином прогнозе.

Молекулярно-генетические предикторы эффективности лучевой терапии. Третья группа факторов прогноза включает молекулярно-генетические предикторы эффективности противоопухолевой терапии, характеризующие биологические особенности опухолевых клеток и их реакцию на лучевое или химиолучевое воздействие. В процессе исследования было изучено значительное число работ, посвященных молекулярным факторам, определяющим течение заболевания и являющимся потенциальными мишенями для терапевтического воздействия [5, 6, 19, 24, 37, 44, 49, 51, 59]. Показано, что большинство этих исследований было сфокусировано на факторах риска метастазирования и прогнозе выживаемости больных после лекарственного и хирургического лечения. Однако сейчас появилось новое перспективное направление исследования молекулярных предикторов радиорезистентности опухолей [24, 26, 57].

Во-первых, выявленные в этих работах показатели могут служить для оценки риска неэффективности стандартной терапии и необходимости модификации лечения. Например, при экспрессии молекулярного маркера — показателя частых рецидивов — после проведения ЛТ в классическом режиме больному раком гортани будет проведена ЛТ в режиме ускоренного фракционирования, ХЛТ или хирургическое лечение. Во-вторых, ключевые механизмы радиорезистентности могут являться мишенями для лекарственного воздействия [1]. Такие исследования с применением антител к эпидермальному фактору роста в качестве его ингибитора были успешно проведены при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи [7, 25]. Однако при оценке результатов экспериментальных и клинических исследований по радиомодификации следует с осторожностью подходить к их интерпретации. Продукция предиктора, четко связанного с радиорезистентностью, может не иметь обратной связи и не соотносится непосредственно с чувствительностью к ЛТ. Например, гипоксия опухоли может приводить к повышению уровня нескольких онкопротеинов [44]. При этом устойчивость к облучению в таких условиях может быть связана непосредственно с гипоксией, а гиперэкспрессия молекулярных маркеров может быть просто признаком гипоксического состояния клеток. В таком случае целенаправленное воздействие на молекулярную мишень не улучшит результаты облучения.

Появление новых методов исследования на молекулярном уровне привело к лучшему пониманию механизмов поведения опухоли и ее ответа на лечение [6, 41, 43, 55]. Однако, как в случае с любой биологической моделью, оценка роли отдельных факторов зачастую усложняется получением противоречивых данных. Кроме того, предиктор может быть неинформативным в оценке индивидуальной радиорезистентности, однако может иметь значение в групповом прогнозе. С другой стороны, в то время как отдельный молекулярный маркер может быть малоинформативен, совместная оценка нескольких показателей может помочь в адекватном назначении ЛТ.

Сейчас активно изучаются в качестве предикторов маркеры пролиферации и апоптоза. К настоящему времени роль регулирующих апоптоз онкопротеинов в ответе на противоопухолевое лечение изучена еще недостаточно. В то же время *in vitro* показано подавление апоптоза при потере функции дикого типа p53 и гиперэкспрессии bcl2. А. Giatromanolaki и соавт. [26] иммуногистохимически определяли накопление мутантного p53 в ядрах и гиперэкспрессию bcl2 в цитоплазме опухолевых клеток у 76 пациентов, которым проводилась ЛТ в сочетании с введением платины в виде одновременной ХЛТ либо в качестве индукционной химиотерапии. В итоге p53⁺ и bcl2⁺ были выявлены в 46 и 25% случаев соответственно. Статистически достоверной была признана связь p53⁺ с полной резорбцией опухоли. В то же время в результате поливариантного анализа единственным прогностическим фактором рецидива и показателей общей выживаемости явился тип сочетания лекарственного и лучевого компонентов лечения (индукционный или одновременный). Таким образом, накопление ядерного p53 может быть связано с лучшим ответом опухоли на ДНК-повреждающее воздействие, что объясняется снижением репаративной способности клеток. В то же время ин-

дукционная химиотерапия с применением препаратов платины может приводить к отбору радиорезистентных клонов опухолевых клеток.

Результаты работы не позволяют считать эти предикторы информативными. Кроме того, исследователи избирательно изучали только две молекулярно-генетические характеристики опухоли и не учитывали клинические и морфологические факторы прогноза.

Ретроспективная работа С. Couture и соавт. [13] основана на результатах ЛТ 304 пациентов с плоскоклеточными опухолями головы и шеи различных локализаций. При этом в значительной степени были представлены не только местнораспространенные, но и локальные опухолевые поражения (T1 — 63 пациента, T2 — 127, T3 — 57, T4 — 56). Предварительно всем больным проводилось иммуногистохимическое исследование уровня p53 и Ki-67. Далее с помощью метода Каплана—Мейера определялась их корреляция с показателями локорегионарного контроля и уровня выживаемости. Различия в показателях рассчитывались путем одно- и поливариантного анализа. Согласно полученным данным, гиперэкспрессия p53 обуславливала большую вероятность местного рецидива, однако никак не коррелировала с показателями выживаемости. В то же время низкий уровень пролиферативной активности (Ki-67 < 20%) был принципиален в прогнозе местного рецидива только опухолей ротовой полости. При одновременной гиперэкспрессии p53 и низких показателях Ki-67 уровень локорегионарного контроля составил 45% в отличие от 67% при других сочетаниях показателей. Интересно, что большее значение такая комбинация приобретает при небольшом размере опухоли (77% при T1—2 против 45%). Таким образом, согласно выводам С. Couture [13], показатель p53 является эффективным предиктором радиоустойчивости опухоли, а в комбинации с Ki-67 позволяет определять показания к ЛТ, особенно при небольших новообразованиях (T1—2).

С целью выявления молекулярно-генетических предикторов радиоустойчивости опухоли группой американских и голландских ученых под руководством В. Guido и соавт. [22] были исследованы ДНК 20 радиоустойчивых и 20 чувствительных плоскоклеточных опухолей головы и шеи. В результате можно сказать, что, несмотря на сходное общее количество aberrаций в обеих группах, резистентные клетки характеризовались высоким уровнем амплификаций, а также особым набором генетических изменений. При радиоустойчивости достоверно выявлялись дополнительные участки хромосом 3q11-13, 3q21-26.1, 6q22-q27 и потери участков 3p11-pter и 4p11-pter. Высокий уровень амплификаций, характерный только для резистентных клеток, затрагивал участки хромосом 1p32, 3q24, 7p11.12-12, 8p11.1, 8p11.12, 12q15, 13q21, 15q12, 18p11.3 и 18q11. Таким образом, было доказано наличие различий в геномах радиоустойчивых и радиоустойчивых клеток.

Две описанные выше работы открывают большие перспективы определения эффективности ЛТ с помощью молекулярно-биологических показателей, однако результаты этих исследований пока еще не получили реализации в практической работе клинических онкологов. В то же время авторы данных исследований не предпринимали попыток сравнить полученные данные с клиническими и морфологическими предикторами.

Заключение

Роль лучевой терапии в лечении опухолей головы и шеи возрастает, что связано как с тенденцией к органосохраняющему лечению, так и с потребностью в комбинированном и комплексном подходе в случае местно-распространенного рака. В то же время в клинической практике уже недостаточно только группового прогноза для определения адекватной тактики лечения пациентов, и все большее значение приобретает индивидуальный подход к определению показаний к лучевой терапии. Поэтому требуются дальнейшие исследования по разработке алгоритма комплексной оценки клинических, морфологических и молекулярных предикторов эффективности лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов Е. Н., Хансон К. П.* Молекулярная онкология: клинические аспекты. — СПб.: СПбМАПО, 2007.
2. Онкология: Национальное руководство / Под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. *Матякин Е. Г., Алферов В. С.* // Материалы 2-й ежегодной Российской онкологической конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». — М., 1998.
4. *Adelstein D. J., Li Y., Adams G. L. et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 92—98.
5. *Bartelink H., Horiot J.* // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55. — P. 217—218.
6. *Bartelink H.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 49. — P. 311—318.
7. *Bonner J. A., Harari P. M. et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 567—578.
8. *Braakhuis B. J., Tabor M. P., Kummer J. A. et al.* // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 1727—1730.
9. *Calais G., Pointreau Y., Alfonsi M. et al.* // Program and Abstracts of the American Society of Clinical Oncology: Annual Meeting. June 2—6, 2006. — Atlanta, 2006. — Abstr. 5506.
10. *Calais G., Alfonsi M., Bardet E. et al.* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 2081—2086.
11. *Callender T., el-Naggar A. K., Lee M. S. et al.* // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 152—158.
12. *Choi H. R., Sturgis E. M., Rosenthal D. I. et al.* // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1216—1220.
13. *Couture Ch., Tetu B., Bairati I. et al.* // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94, N 3. — P. 713—722.
14. *Chung C. H., Parker J. S., Karaca G. et al.* // *Cancer Cell.* — 2004. — Vol. 5. — P. 489—500.
15. *Dimery I. W., Hong W. K.* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85, N 2. — P. 95—111.
16. *Diwakar N., Sperandio M., Sherriff M. et al.* // *Oral Oncol.* — 2005. — Vol. 41. — P. 416—422.
17. *Domenge C., Hill C., Lefebvre J. et al.* // *Br. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 83. — P. 1594—1598.
18. *D'Silva N. J., Ward B. B.* // *Alpha Omegan.* — 2007. — Vol. 100. — P. 182—189.
19. *Esteve F. J., Sahin A. A., Cristofanilli M. et al.* // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 319—328.
20. *Gasco M., Crook T.* // *Oral Oncol.* — 2003. — Vol. 39. — P. 222—231.
21. *Giatromanolaki A., Koukourakis M., Zaramboukas T. et al.* // *Anticancer Res.* — 1998. — Vol. 18, N 6B. — P. 4685—4692.
22. *Guido B. van den Broek, Volkert B. Wreesmann, Michiel W. M. van den Brekel et al.* // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 15. — P. 4386—4391.
23. *Gupta T., Agarwal J. P., Ghosh-Laskar S. et al.* // *Head Neck Oncol.* — 2009. — Vol. 1, N 1. — P. 17.
24. *Haffty B. G.* // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 329—340.
25. *Harari P. M., Huang S. M.* // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 281—289.
26. *Harari P. M., Huang S. M.* // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 21—26.
27. *Jang S. J., Chiba I., Hirai A. et al.* // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20. — P. 223—242.
28. *Janot F., Kljanienko J., Russo A. et al.* // *Br. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 73. — P. 531—538.
29. *Jin C., Jin Y., Wennerberg J. et al.* // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2002. — Vol. 132. — P. 85—96.
30. *Kademani D., Bell R. B., Bagheri S., Holmgren E.* // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2005. — Vol. 63, N 11. — P. 1599—1605.
31. *Kreacic M., Jelic S. B., Ursulovic T. B. et al.* // *Eur. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 7, N 2 (suppl.). — P. 490.
32. *Lai S., Batakis J. G., Ordonez N. G. et al.* // *Oncol. Rep.* — 1995. — Vol. 2. — P. 1115—1120.
33. *List M., Siston A., Haraf D. et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1020—1028.
34. *McCoul E. D., Har-El G.* // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2009. — Vol. 135, N 5. — P. 479—486.
35. *O'Donnell R. K., Kupferman M., Wei S. J. et al.* // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24. — P. 1244—1251.
36. *Pedruzzi P. A. G., Kowalski L. P., Nishimoto I. N. et al.* // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2008. — Vol. 134, N 11. — P. 1196—1204.
37. *Piccart M., Lohrisch C., Di Leo A., Larsimont D.* // *Oncology.* — 2001. — Vol. 61 (suppl. 2). — P. 73—82.
38. *Pignon J. P., Bourhis J., Domenge C., Designé L.* // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355, N 9208. — P. 949—955.
39. *Pivot X., Felip E.* // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19 (suppl. 2). — P. 79—80.
40. *Posner M., Hershock D., Le Lann L. et al.* // Program and Abstracts of the American Society of Clinical Oncology: Annual Meeting. — Atlanta, 2006. — Special Scientific Session.
41. *Raybaud-Diogene H., Fortin A., Morency R. et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1030—1038.
42. *Remenar E., Van Herpen C., Germa Lluch J. et al.* // Program and Abstracts of the American Society of Clinical Oncology: Annual Meeting. — Atlanta, 2006. — Abstr. 5516.
43. *Reynolds T. Y., Rockwell S., Glazer P. M.* // *Cancer Res.* — 1996. — Vol. 56. — P. 5754—5757.
44. *Rockwell S., Yuan J., Peretz S., Glazer P. M.* // *Novartis. Found. Symp.* — 2001. — Vol. 240. — P. 133—142; discussion P. 142—151.
45. *Roepman P., Wessels L. F., Kettelarij N. et al.* // *Nat. Genet.* — 2005. — Vol. 37. — P. 182—186.
46. *Sanguineti G., Corvo R., Benasso M. et al.* // *Head Neck.* — 1999. — Vol. 21. — P. 223—228.
47. *Shah J. P.* // *Am. J. Surg.* — 1990. — Vol. 160. — P. 405—409.
48. *Sharp L., Johansson H., Fagerström K., Rutqvist L. E.* // *Eur. J. Cancer Care.* — 2008. — Vol. 17, N 2. — P. 114—119.
49. *Silvestrini R., Daidone M. G.* // *Recent Results Cancer Res.* — 1993. — Vol. 127. — P. 71—76.
50. *Silvestrini R., Daidone M. G., Luisi A. et al.* // *Int. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 74. — P. 122—127.
51. *Smith B. D., Haffty B. G.* // *Radiat. Oncol. Invest.* — 1999. — Vol. 7. — P. 125—144.
52. *Suntharalingam M., Haas M. L., Van Echo D. A. et al.* // *Cancer.* — 2001. — Vol. 91, N 3. — P. 548—554.
53. *Thompson E. W., Newgreen D. F., Tarin D.* // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 5991—5995.
54. *van den Broek G. B., Rasch C. R., Pameijer F. A. et al.* // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101, N 8. — P. 1809—1817.
55. *van de Vijver M. J., He Y. D., van't Veer L. J. et al.* // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1999—2009.
56. *Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R. et al.* // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 16. — P. 2171—2177.
57. *Walter M. A., Peters G. E., Peiper S. C.* // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1991. — Vol. 100. — P. 523—526.
58. *Wang X., Fan M., Chen X. et al.* // *Oral Oncol.* — 2006. — Vol. 42. — P. 740—744.
59. *Zatterstrom U. K., Wennerberg J., Ewers S. B. et al.* // *Head Neck.* — 1991. — Vol. 13. — P. 477—487.

Поступила 15.07.10