

УДК: 617.77–006.5–08:615.849.1+615.832.9–091.8

Оценка ответа злокачественных эпителиальных опухолей кожи век на лучевое воздействие — первый этапа радиокриогенного лечения

В. В. Вит, проф., д-р мед. наук, И. А. Сафроненкова, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины» (лаборатория патоморфологии; отделение микрохирургического лечения онкологических заболеваний глаза)

E-mail: safronenkova@ukr.net

Вступ. Відповідь пухлини (ВП) на променеви́й вплив являє собою комплекс індукованих протипухлинною терапією альтеративно-деструктивних змін в новоутворенні. Її оцінка має значення для визначення ефективності протипухлинної терапії і допомагає переводити частину пацієнтів з початково неоперабельними пухлинами до резектабельного статусу. Зменшення розмірів пухлини в процесі проведення променевої терапії (ПТ) розглядається як ознака її радіочутливості й як важливий прогностичний фактор.

Мета дослідження. Вивчення клінічних, гістологічних та імуногістохімічних показників ВП злоякісних епітеліальних пухлин (ЗЕП) шкіри повік на етапі проведення ПТ при радіокриогенному лікуванні.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 226 хворих ЗЕП шкіри повік стадії T2a-3b N0 M0 на етапі здійснення ПТ при радіокриогенному лікуванні в офтальмоонкологічному центрі ДУ «Інституті ГБ і ТТ ім. В. П. Філатова НАМН України» за період з 1998 по 2008 рр. Оцінка ступеня ВП на ПТ проведена за клінічними, гістоморфологічними (125 пацієнтів) та імуногістохімічними характеристиками (за допомогою моноклональних антитіл p53, Vcl-2, CD95 і IPO38) у 147 хворих.

Результати. При клінічній оцінці ВП на променеви́й вплив, з 226 пацієнтів, часткова регресія новоутворення відзначена у 193 (85,4 %), а у 33 (14,6 %) — змін розмірів пухлини не виявлено, тобто частина пухлин виявилася радіочутливими, а частина — радіорезистентними. При радіочутливих пухлинах локальний контроль виявився в 1,5 рази кращим, ніж у радіорезистентних, хоча ці відмінності не є значущими ($\chi^2 = 19,6$, $p=0,65$). Після радіокриогенного лікування рецидиви ЗЕП шкіри повік спостерігалися в 45 разів частіше при радіорезистентних пухлинах, ніж при радіочутливих. При гістоморфологічній оцінці ВП на ПТ відзначена зміна гістологічного типу пухлини. БКР трансформувалася в ПКР (5 випадків) і МТР (8 випадків). Подібна анаплазія в 5,5 разів частіше спостерігалася в групі радіорезистентних пухлин ($\chi^2=87,5$, $p=0,0005$). Виразений поліморфізм будови пухлини у різних ділянках виявлено в обох групах і відрізнявся ступенем променеви́х ушкоджень. При імуногістохімічній ВП ЗЕП шкіри повік на ПТ в радіорезистентних пухлин спостерігалася достовірне ($\chi^2=8,1$, $p=0,02$) зниження рівня експресії CD95 (+). В радіочутливих пухлинах відзначена тенденція до зниження рівня антиапоптотичного білка Vcl-2. В обох групах відзначена тенденція до підвищення проліферативної активності за рахунок антигену асоційованого з проліферацією і виявленого за допомогою МкАТ IPO38.

Висновок. При клінічній оцінці ВП на променеви́й вплив у 85,4 % випадків ЗЕП шкіри повік виявилися радіочутливими, а в 14,6 % — радіорезистентними. Після радіокриогенного лікування рецидиви в 45 разів частіше спостерігалися при радіорезистентних пухлинах. Анаплазія ЗЕП шкіри повік 5,5 разів частіше спостерігалася в групі радіорезистентних пухлин. У процесі променевого впливу змінювалися фенотипічні властивості ЗЕП шкіри повік. У радіорезистентних пухлинах спостерігалася посилення апоптозу за рахунок зниження рівня CD95 (+). В радіочутливих пухлинах відзначена тенденція до опосередкованої індукції апоптозу за рахунок зниження рівня антиапоптотичного білка Vcl -2. В обох групах ЗЕП шкіри повік зберігалася тенденція до підвищення проліферативної активності.

Ключевые слова: злокачественные эпителиальные опухоли век, лучевая терапия, маркеры p53, Vcl-2, CD95, IPO38

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, променева терапія, маркери p53, Vcl-2, CD95, IPO38

Estimation of the response of malignant epithelial tumors of the eyelid skin to the radiation — the first stage of radiocryogenic treatment

Vit VV, Safronenkova IA

SI «The Filatov Institute of Eye Diseases And Tissue Therapy NAMS of Ukraine», Odessa

Introduction. The response of a tumour (TR) to radiation influence represents a complex of the alternative — destructive changes induced by the antineoplastic therapy in the tumor. Its estimation is important for determination of efficiency of antineoplastic therapy and helps to lead a part of patients with initially inoperable tumours up to resectable status. Reduction of the tumour size during radiation therapy (RT) is considered as a sign of its radiosensitivity and important prognostic factor.

Purpose of the investigation. To study clinical, histologic and immunohistochemical indices of TR of malignant epithelial tumours (MET) of the eyelid skin at the stage of RT in radiocryogenic treatment.

Materials and methods. 226 patients with MET of the eyelid skin of the stage T2a-3b N0 M0 at the stage of RT are investigated in radiocryogenic treatment in ophthalmooncologic center of SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine» for the period from 1998 to 2008. The estimation of TR degree on RT is made by the clinical, histo-morphological (125 patients) and immunohistochemical characteristics (by means of monoclonal antibodies p53, Bcl-2, CD95 and IPO 38) in 147 patients.

Results and discussion. In clinical estimation of TR to radiation influence partial regress of the neoplasm was noted in 193 of 226 patients (85.4 %), and in 33 (14.6 %) there were no changes of the size of the tumour, that is a part of tumours has appeared to be radiosensitive, and a part — radioresistant. In radiosensitive tumours the local control has appeared 1.5 times better than in radioresistant ones though these distinctions are not significant ($\chi^2=1.96$, $p=0.65$). After radiocryogenic treatment relapses of MET of the eyelid were observed 45 times more often in radioresistant tumours. In histomorphologic estimation of TR to RT there was noted a change of histologic type of the tumour, BCC was transformed into EC (5 cases) and MTC (8 cases). Similar anaplasia 5.5 times was more often observed in the group of radioresistant tumours ($\chi^2=87.5$, $p=0.0005$). The expressed polymorphism of tumours structure in various sites of the tumour is revealed in both groups and differed by the degree of radiation damages. In immunohistochemical TR of MET of the eyelid skin there was observed reliable (% =8.1, $p=0.02$) reduction in the level of CD95 (+) expression in radioresistant tumours. In radiosensitive tumours the tendency to reduction in the level of the antiapoptotic protein Bcl-2 is noted. In both groups the tendency to increase of the proliferative activity is noted due to the antigene, associated with proliferation and revealed by means of MкAT IPO 38.

Key words: malignant epithelial tumours of the eyelid skin, response of the tumour to radiation therapy, markers p53, Bcl-2, C095, IPO38

Введение. Правильно выбранная последовательность методов воздействия на опухоль — единственный путь, обеспечивающий как максимально щадящее, органосохраняющее лечение, так и его онкологический результат: достижение локального контроля и длительного безрецидивного течения. Предоперационная лучевая терапия (ЛТ) — наиболее распространенная составляющая комбинированного лечения. Мишенью предоперационного лучевого воздействия являются клинические и субклинические зоны опухолевого роста. Лучевое воздействие при этом существенно снижает биологический потенциал опухоли за счет гибели анаплазированных, хорошо оксигенированных, наиболее радиочувствительных клеток. ЛТ может изменить

Т-статус заболевания за счет уменьшения объема и инвазии опухоли. Такая регрессия новообразования со снижением, по сравнению с предоперационной, Т-категории используется для оценки ответа опухоли (ОО) на лечение [7, 11]. ОО представляет собой комплекс индуцированных противоопухолевой терапией альтеративно-деструктивных изменений в новообразовании. Его оценка имеет особое значение для определения эффективности противоопухолевой терапии и помогает конвертировать часть пациентов с исходно неоперабельными опухолями до резектабельного статуса. Уменьшение размеров опухоли в процессе проведения ЛТ рассматривается в качестве признака ее радиочувствительности и как важный прогностический фактор [4, 5, 8, 10].

Учитывая вышеизложенное, нам представляется важным изучение особенностей реакции злокачественных эпителиальных опухолей (ЗЭО) кожи век на ЛТ — первый этап радиокриогенного лечения.

Цель исследования. Изучение клинических, гистологических и иммуногистохимических показателей ОО на лучевое воздействие у больных ЗЭО кожи век на этапе проведения ЛТ при радиокриогенном лечении.

Материал и методы

Исследование проведено 226 больным ЗЭО кожи век на этапе выполнения ЛТ при радиокриогенном лечении в офтальмоонкологическом центре ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» за период с 1998 по 2008 гг. Мужчин было 105 (46,5 %) в возрасте от 39 до 85 лет (медиана = 63,4), женщин — 121 (53,5 %) в возрасте от 26 до 89 лет (медиана = 65,4). Первичных больных было 145 (64,6 %), 80 (35,4 %) — поступили с рецидивами после лечения по месту жительства. ЗЭО кожи век были в стадии T_{2a-3b} N₀ M₀. Стадию заболевания определяли по классификации pTNM (7-е издание, 2010 г.) Международного Противоракового Союза (UICC) и Американского Объединенного Комитета по Раку (AJCC). У 190 (84,1 %) пациентов был базальноклеточный рак (БКР), у 16 (7,1 %) — плоскоклеточный (ПКР), у 18 (7,9 %) — метатипический (МТР) и у 2 (2,0 %) — рак мейбомиевой железы. Всем пациентам с распространением опухоли в орбиту проводилась компьютерная томография орбит и придаточных пазух в Диагностическом центре «Исма-Инвест» на томографе «Somatom CR» («Siemens», Germany).

Выбор ЛТ определялся характером и размерами новообразования. При узловых формах и при прорастании опухоли в передний отдел орбиты проводилась γ — терапия аппаратом «Агат С» с источником излучения Co⁶⁰, разовая доза (РД) 2–2,5 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) (35,0±5,8) Гр, при плоскостных — брахитерапия с источником излучения стронций-90+иттрий-90, РД 40 Гр, СОД (320±48,1) Гр.

Оценка степени ОО на ЛТ проведена по клиническим, гистоморфологическим и иммуногистохимическим характеристикам.

Клиническая оценка ОО проводилась по аналогии с классификацией ВОЗ (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST), версии 1.1 (2008 г.), основанной на изменении линейных размеров солидных опухолей, определяемых лучевыми методами исследования [6].

Гистоморфологическая оценка проводилась на основании исследования парафиновых срезов биоптатов ткани опухоли (препараты окрашивались гематоксилин-эозином). Биопсия опухоли осуществлялась до начала лечения, на 7–10 день и по окончании ЛТ у 125 пациентов ЗЭО кожи век.

Имуногистохимические исследования проведены у 147 больных ЗЭО кожи век. Исследовались парафиновые срезы ткани опухоли, полученные при биопсии до начала лечения и по окончании ЛТ. Использовались моноклональные антитела (MkAT): Cytokeratin (clon MNF116), Vc1–2 (clon 124), p53 (clon DO-7), CD95/Fas (clon XD2) и системы визуализации En Vision фирмы Dako Cytomation, Дания и ИПО-38 (ГУ Институт патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАМН Украины, Киев). В качестве отрицательного контроля использовался физиологический раствор, в качестве положительного — Cytokeratin.

Положительным результатом считалось наличие специфического коричневого окрашивания цитоплазмы при выявлении экспрессии Cytokeratin и Vc1-2; ядра — при экспрессии p53 и ИПО38, поверхностной мембраны и цитоплазмы — при CD95. Степень экспрессии MkAT оценивали полуквантитативным способом, учитывая долю окрашенных клеток и интенсивность окрашивания. Результаты интерпретировали по следующим критериям: (-) — реакция отсутствует (<10 %, а для p53 — <20 %), (+) — умеренная окраска незначительной доли клеток (11–30 %), (++) — умеренное или сильное окрашивание 31–50 % клеток, (+++) — сильное окрашивание большинства опухолевых клеток (>51 %) [1].

Количественное содержание оценивали по процентному отношению числа позитивных клеток к общему числу опухолевых клеток в поле зрения.

Для оценки количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух и более групп по качественному признаку применялся анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 статистики Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0».

Результаты и их обсуждение

При *клинической оценке* ОО на лучевое воздействие частичная регрессия новообразования отмечена у 193 (85,4 %) пациентов из 226, а у 33 (14,6 %) изменений со стороны опухоли не обнаружено. То есть часть опухолей оказалась радиочувствительной, а часть — радиорезистентной.

Из 193 пациентов с уменьшением размеров опухоли под влиянием ЛТ после проведения криодеструкции, при локальном контроле, у 191 (97,9 %) отмечена полная резорбция опухоли и у 2 (2,1 %) — частичная. В группе больных без изменения размеров новообразования в процессе ЛТ полная резорбция наблюдалась в 22 из 33 случаев (66,7 %), а частичная — в 11 (33,3 %). Однако, несмотря на то что при радиочувствительных опухолях данные локального контроля оказались в 1,5 раза лучше, чем при радиорезистентных, эти различия не являются значимыми ($\chi^2 = 19,6$, $p = 0,65$).

В группе больных с радиочувствительными опухолями рецидивы опухоли (после радиокриотерапии) наблюдались в 3 случаях (1,6 %), а с радиорезистентными — в 24 (72,7 %). Таким образом, после радиокриогенного лечения ЗЭО кожи век при радиорезистентных опухолях рецидивы отмечались в 45 раз чаще, чем при радиочувствительных ($\chi^2 = 87,5$, $p = 0,0005$).

При *гистоморфологической оценке* ЗЭО кожи век в динамике проведения ЛТ установлено, что в ряде случаев происходит изменение гистологического типа опухоли. Так, при изучении биоптатов опухоли на 7–10 день ЛТ отмечена анаплазия БКР в ПКР в одном случае и в МТР — в двух случаях, а после окончания курса ЛТ наличие ПКР отмечено еще в

четырёх случаях, а МТР — в шести. Таким образом, на этапе проведения ЛТ у 13 пациентов отмечена трансформация БКР в более злокачественные формы: ПКР (5 случаев) и МТР (8 случаев). Подобная анаплазия опухоли наблюдалась в группе радиорезистентных опухолей в 5,5 раз чаще, чем в радиочувствительных (соответственно в 11 и 2 случаях). Это различие является статистически значимым ($\chi^2=47,5, p=0,005$).

При *светооптическом исследовании* ЗЭО кожи век, подвергнутых лучевому воздействию, выявлен довольно выраженный полиморфизм строения опухолей в различных участках как в группе радиочувствительных опухолей, так и в группе радиорезистентных. Между собой ЗЭО кожи век в обеих группах отличались только степенью лучевых по-

вреждений. Так в группе радиорезистентных опухолей отмечены поля практически сохраненной опухолевой паренхимы, которые чередовались с участками зернистой, вакуольной, жировой или баллоноклеточной дегенерации клеток (рис. 1, 2 а). Местами определялись фокусы сухого некроза опухоли (рис. 2 б).

В группе радиочувствительных опухолей отмечалась выраженная воспалительная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами, фиброваскулярных прослоек, окружающих комплексы клеток базалоидного типа (рис. 3 а). Участки деструкции опухоли характеризовались лизисом цитоплазматической оболочки опухолевых клеток, пикнозом и распадом со скоплением базофильного материала в зернистом эозинофильном матриксе (рис. 3 б).

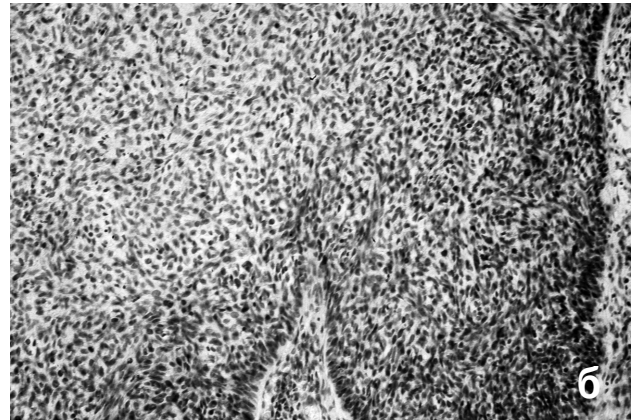
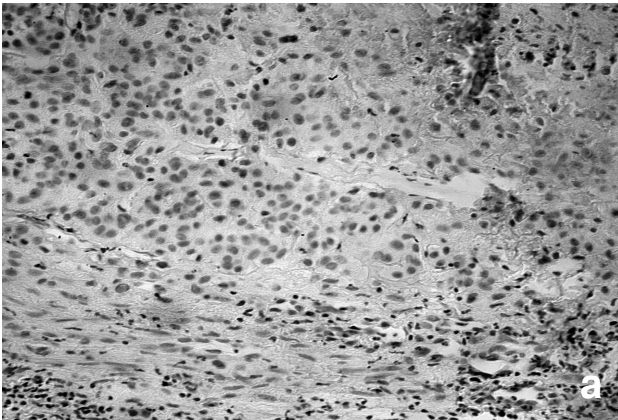


Рис. 1 а, б. БКР кожи век в группе радиорезистентных опухолей после лучевого воздействия; а — наблюдается зернистая дегенерация клеток опухоли. Клетки округлой формы с широким ободком светлой зернистой цитоплазмы, видны небольшие фокусы вакуольной дегенерации. Строма инфильтрирована небольшим количеством лимфоцитов; б — видны обширные поля вакуольной дегенерации, расположенные в центре. Слой клеток, расположенных на границе со стромой, не поврежден, строма и паренхима новообразования незначительно инфильтрирована лимфоцитами. Гематоксилин-эозин. X 180.

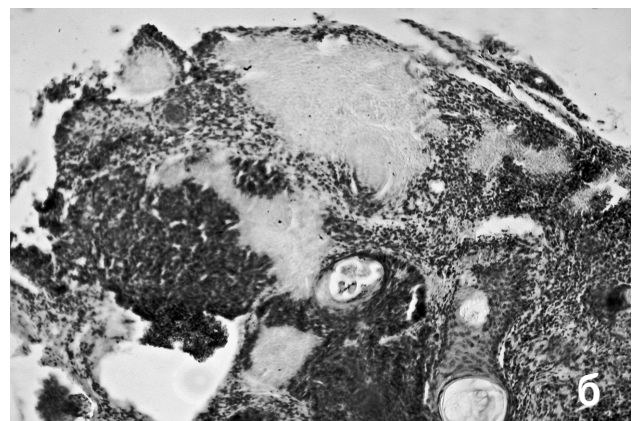
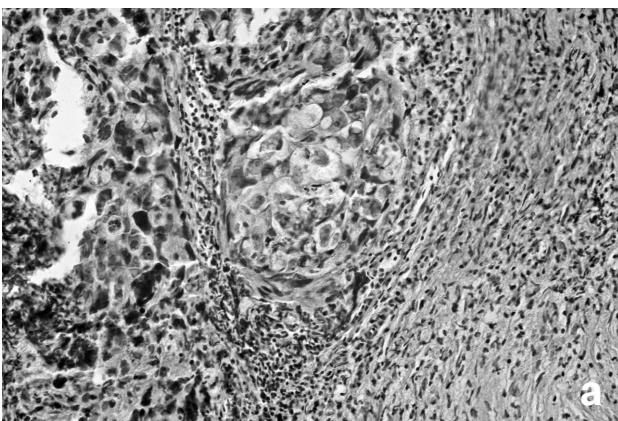


Рис. 2 а, б. БКР кожи век в группе радиорезистентных опухолей после лучевого воздействия; а — баллоноклеточная дегенерация. Слева определяется комплекс опухолевых клеток без каких-либо существенных структурных изменений; окружают комплексы опухолевых клеток широкие прослойки фиброзной ткани, диффузно инфильтрированной лимфоидными элементами. Гематоксилин-эозин. X 280; б — неравномерно распределенные различного размера фокусы сухого некроза паренхимы опухоли; видны поля сохранившейся опухолевой ткани, отек и кровоизлияния в паренхиму опухоли. Воспалительная реакция выражена незначительно. Гематоксилин-эозин. X 180.

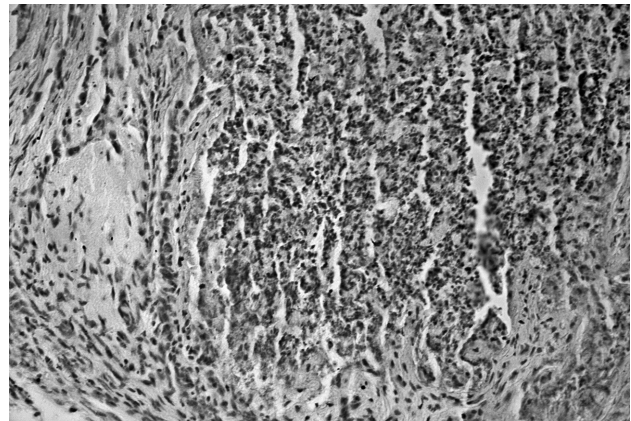
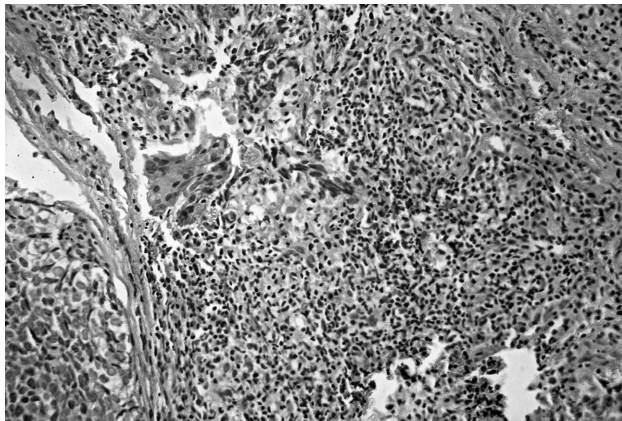


Рис. 3 а, б. БКР кожи век в группе радиочувствительных опухолей после лучевого воздействия; а — выраженная воспалительная инфильтрация фиброваскулярных прослоек, окружающих комплексы базалоидного типа лимфоидными элементами; б — лизис цитоплазматической оболочки, пикноз и распад опухолевых клеток со скоплением базофильного материала в зернистом эозинофильном матриксе. Гематоксилин-эозин. X 180.

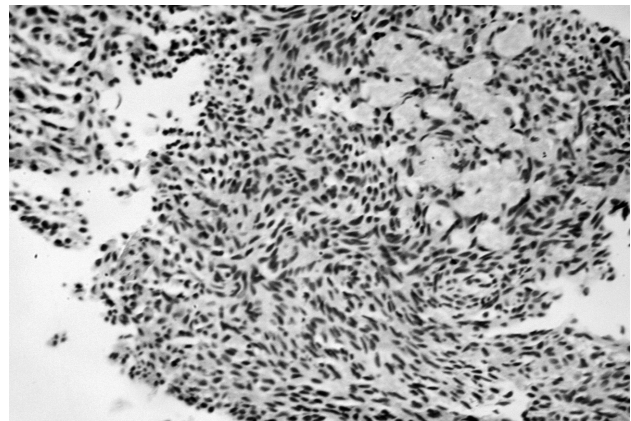
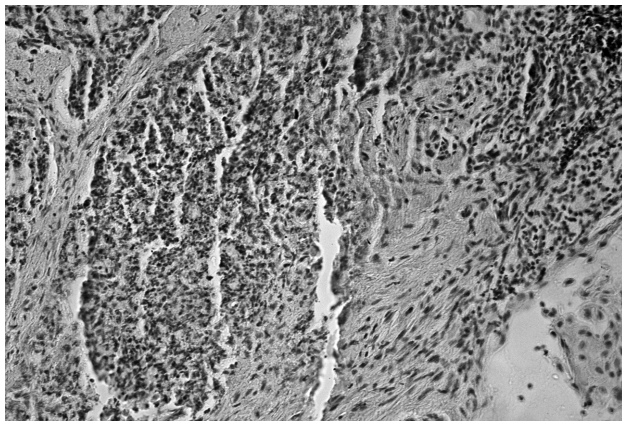


Рис. 4 а, б. БКР кожи век в группе радиочувствительных опухолей после лучевого воздействия; а — гиалиноз стромы опухоли, в центре определяется участок некроза опухолевой паренхимы; б — гиалиноз стенки кровеносных сосудов, расположенных в стромальных перегородках опухоли. Гематоксилин-эозин. X 180.

В ряде наблюдений выявлен гиалиноз стромы опухоли (рис. 4).

Таким образом, данные гистологического исследования подтверждают факт наличия в клинически резистентных к ЛТ опухолях радиочувствительных клеток. Это связано с гетерогенностью неопластических клеток в опухоли, когда часть из них проявляет определенную резистентность к повреждению, а часть подвергается необратимым изменениям [2]. В группе клинически резистентных ЗЭО кожи век изменения в опухолевых клетках наблюдались только на микроскопическом уровне.

Для более полной характеристики биологических особенностей ОО на лучевое воздействие нами проведены иммуногистохимические исследования.

Результаты данных *иммуногистохимического исследования* представлены в таблице 1.

Из данных этой таблицы следует, что до начала ЛТ не было выявлено существенных отличий между

числом больных ЗЭО кожи век с позитивной экспрессией онкобелков P53, Vcl-2 и CD95(+), ИПО38 (соответственно $\chi^2 = 2,4$, $p=0,46$; $\chi^2=1,9$, $p=0,53$; $\chi^2=6,1$, $p=0,36$; $\chi^2=1,5$, $p=0,6$). В результате лучевого воздействия в группе радиорезистентных ЗЭО кожи век в 1,9 раз увеличилось число P53 (+) опухолей и в 2,8 раз — ИПО38 (+). Хотя, эти различия не являются статистически значимыми (соответственно $\chi^2 = 2,1$, $p=0,36$; $\chi^2=1,5$, $p=0,47$), тенденция к повышению пролиферативной активности опухолевых клеток в группе с радиорезистентными новообразованиями все же прослеживается. Характерным для этой группы является статистически значимое уменьшение числа CD95 (+) опухолевых клеток ($\chi^2=8,1$, $p=0,02$). Такое подавление экспрессии CD95-антигена способствует снижению способности клеток опухоли индуцировать апоптоз.

Таким образом, в клинически радиорезистентных опухолях под влияние лучевого воздействия

Таблица 1. Число больных (n) с позитивной экспрессией P53, Vcl-2, ИПО38 и CD95 у клинически радиорезистентных и радиочувствительных ЗЭО кожи век

MкAT	Радиорезистентные опухоли (n=23)				Радиочувствительные опухоли (n=124)			
	До ЛТ		После ЛТ		До ЛТ		После ЛТ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
P53	8	34,8	15	65,2	63	50,8	61	49,2
Vcl-2	11	47,8	12	52,2	78	62,9	46	37,1
ИПО38	6	26,1	17	73,9	28	22,6	96	77,4
CD95	18	78,3 *	5	21,3 *	59	47,6	65	52,4

Примечание: * — уровень значимости различий по критерию сопряженности χ^2 ($\chi^2=8,2$, $p=0,02$)

происходит снижение апоптоза и имеется тенденция к повышению пролиферативной активности. По данным литературы [3, 9] и результатам наших исследований, это является неблагоприятным в отношении рецидивов прогностическим фактором.

После ЛТ, в группе клинически радиочувствительных ЗЭО кожи век, наблюдается уменьшение в 1,7 раза числа Vcl-2 (+) опухолей и увеличение в 3,4 раза — ИПО38 (+). И, хотя эти изменения статистически не значимы, а носят только характер тенденции, все же можно отметить, что в радиочувствительных опухолях под влиянием лучевого воздействия наблюдается опосредованная индукция апоптоза за счет снижения антиапоптотического белка Vcl-2. При этом пролиферативная активность сохраняется повышенной за счет антигена, ассоциируемого с пролиферацией и выявленного при помощи MкAT ИПО38.

Таким образом, у клинически радиорезистентных и радиочувствительных ЗЭО кожи век в результате лучевого воздействия наблюдаются различные изменения их фенотипических свойств. Так у радиорезистентных опухолей происходит антиапоптотическая прогрессия за счет снижения уровня CD95(+) опухолей и имеется тенденция к повышению их пролиферативной активности. В радиочувствительных опухолях под влиянием ЛТ наблюдается тенденция к опосредованной индукции апоптоза за счет снижения уровня антиапоптотического белка Vcl-2. При этом, как и у радиорезистентных опухолей, сохраняется тенденция к

повышению пролиферативной активности за счет антигена, ассоциируемого с пролиферацией и выявленного при помощи MкAT ИПО38.

Выводы

1. При клинической оценке ОО на лучевое воздействие в 85,4 % случаев ЗЭО кожи век оказались радиочувствительными, а в 14,6 % — радиорезистентными.

2. После радиокриогенного лечения больных ЗЭО кожи век рецидивы при радиорезистентных опухолях наблюдались в 45 раз чаще.

3. При лучевом воздействии происходит анаплазия ЗЭО кожи век. В группе радиорезистентных опухолей она наблюдалась в 5,5 раз чаще, чем в группе радиочувствительных.

4. В ЗЭО кожи век, подвергнутых лучевому воздействию, выявлен выраженный полиморфизм строения опухолей в различных участках. Степень лучевых повреждений была более выражена в группе радиочувствительных опухолей.

5. В процессе лучевого воздействия изменялись фенотипические свойства ЗЭО кожи век. У радиорезистентных опухолей наблюдалась антиапоптотическая прогрессия за счет снижения уровня CD95 (+) опухолей. В радиочувствительных опухолях отмечена тенденция к опосредованной индукции апоптоза за счет снижения уровня антиапоптотического белка Vcl-2. В обеих группах больных ЗЭО кожи век сохранялась тенденция к повышенной пролиферативной активности.

Литература

1. Глузман Д. Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / [Д. Ф. Глузман, Л. М. Складенко, В. А. Надгорная и др]. — Киев: Морион, 2003. — С. 6–15.
2. Канаев С. В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи / С. В. Канаев // Практическая онкология. 2003. — Т.4. — № 1.1. — С.15–24.
3. Колесник А. П. Молекулярные маркеры прогрессирования колоректального рака / А. П. Колесник, И. Д. Паламарчук, А. М. Сидоренко // Онкология. — 2006. — № 1. — С.13–17.
4. Ajani J. A. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma / J. A. Ajani, P. F. Mansfield, N. Janjan et al. // J. Clin. Oncol. — 2004. — V. 22. — № 14. — P. 2774–2780.
5. Bouzourene H. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy / H. Bouzourene, F. T. Bosman, W. Seelentag et al. // Cancer. — 2002. — V. 94. — № 4. — P. 1121–1130.
6. Eisenhauer E. A. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al. // Eur. J. Cancer. — 2009. — V. 45 — P. 228–247.
7. Kaminsky-Forrett M. C. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for op-

- erable T3–T4 rectal cancer / M. C. Kaminsky-Forrett, T. Conroy, E. Luporsi et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — V.42. — P. 935–941.
8. **Licitra L.** Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer / L. Licitra, L. D. Locati., R. Cavina et al. *Ann. Oncol.* — 2003. — V.14. № 3. — P. 367–372.
9. **Rohbach J. M.** Immunology and growth characteristics of ocular basal cell carcinoma / J. M Rohbach, R. Stiemer, A. Mayer // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2001. — V.239. — P.35–40.
10. **Rullier A.** Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma / A. Rullier, C. Laurent, V. Vendrely et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — V. 29. — № 5. — P. 602–606.
11. **Theodoropoulos G.** T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival / G. Theodoropoulos, W. E. Wise, A. Padmanabhan et al. // *Dis. Colon Rectum.* — 2002. — V. 45. — P. 895–903.

Посылана 03.10.2013

References

1. **Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA** et al. Diagnostic immune cytochemistry of tumors. Kiev: Morion; 2003. 6–15.
2. **Kanayev SV.** Radiation therapy of malignant tumors of the head and neck. *Prakticheskaya onkologiya.* 2003; 4(1.1): 15–24. Russian.
3. **Kolesnik AP, Palamarchuk ID, Sidorenko AM.** Molecular markers of progression of colorectal cancer. *Onkologiya.* 2006; 1: 13–7. Russian.
4. **Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N** et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J. A. Ajani. J. Clin. Oncol.* 2004; 22(14): 2774–80.
5. **Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W** et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer.* 2002; 94(4): 1121–30.
6. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J** et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45: 228–47.
7. **Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E** et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 935–41.
8. **Licitra L, Locati LD, Cavina R** et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann. Oncol.* — 2003; 14(3): 367–72.
9. **Rohbach JM, Stiemer R, Mayer A.** Immunology and growth characteristics of ocular basal cell carcinoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 239: 35–40.
10. **Rullier A, Laurent C, Vendrely V** et al. Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(5): 602–6.
11. **Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A** et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis. Colon Rectum.* 2002; 45: 895–903.

Received 03.10.2013