

# КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури та результати власних досліджень)



Є.В. Коробко, В.С. Процик

Адреса:

Коробко Євген Володимирович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-76-40  
E-mail: dr\_korobko@ukr.net

**Ключові слова:** рак ротової порожнини, комбіноване лікування, імуногістохімічні маркери.

Різні підходи до поєднання методів комплексного лікування хворих на рак ротової порожнини залишаються дискусійним питанням. Інформації про локалізацію та розмір пухлини, наявність регіонарних і віддалених метастазів, гістологічну будову та ступінь диференціювання новоутворення недостатньо для прогнозування перебігу захворювання, відповіді пухлини на лікування. Тому з метою визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини, які можуть слугувати прогностичними факторами агресивного перебігу раку ротової порожнини, проводять вивчення імуногістохімічних маркерів.

Рак ротової порожнини (РРП) є найбільш частою формою раку голови та шиї, який включає рак слизової оболонки губи, щоки, альвеолярних відростків щелеп, язика та дна ротової порожнини. Об'єднує пухлини цієї локалізації гістологічна будова, яка є майже однорідною: 90–95% становить плоскоклітинний рак [1]. У більшості країн захворюваність на РРП варіюється від 1 до 10 випадків на 100 000 населення. Поширеність РРП відносно вища серед чоловіків, особливо похилого віку. Співвідношення осіб чоловічої статі до жіночої коливається від 2:1 до 4:1 [2].

Повторює світові тенденції епідеміологічна ситуація РРП в Україні. Так, в 2013 р. зареєстровано 2570 нових випадків захворювання на РРП (співвідношення чоловіків до жінок — 3,36:1). Незважаючи на те що ротову порожнину можна віднести до візуальних локалізацій, майже половина (47,3%) хворих надходять у спеціалізовані лікувальні заклади з III–IV стадією пухлинного процесу. Це, у свою чергу, зумовлює високі показники смертності. Протягом першого року з моменту встановлення діагнозу в Україні помирає 41,2% хворих, а в деяких областях (Харківській, Херсонській та Чернігівській) цей показник перевищує 50,0%. РРП займає п'яте місце у структурі онкологічної смертності з часткою 5,6% у найбільш працездатній віковій групі (39–54 роки) чоловічого населення України. Загальна смертність від РРП протягом 2013 р. в Україні становила 1693 особи [3].

Висока летальність хворих на РРП зумовлена низьким відсотком виявлення захворювання на ранніх стадіях, високо-

злоякісним перебігом патології, швидким поширенням пухлинного процесу на суміжні життєво важливі органи, частим метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли, високою резистентністю до хіміо- та променевої терапії, а також недостатнім використанням найбільш ефективних комбінованих і комплексних методів лікування [4].

Лише 79,1% пацієнтів отримують спеціальне протипухлинне лікування протягом року з моменту встановлення діагнозу, тобто кожен п'ятий хворий взагалі не лікувався, або діагноз був встановлений помертню.

Терапія хворих на місцево-поширений РРП має бути комбінованою чи комплексною, тобто, за можливості, включати всі основні види протипухлинного впливу: променеву терапію, хіміотерапію та хірургічне втручання. На жаль, таке лікування отримали лише чверть (26,1%) пацієнтів із РРП, які вперше захворіли протягом 2013 р. Досі у світі не існує єдиної думки щодо оптимального поєднання компонентів у плані лікування хворих на РРП [5].

Частина спеціалістів із пухлин голови та шиї вважають за доцільне розпочинати лікування з хірургічного втручання. Аргументи, які вони наводять: радикальний характер операції, складність втручання на опромінених тканинах, неможливість проведення оперативного втручання в разі прогресування захворювання у первинно операбельних хворих на радіо- та хіміорезистентні форми РРП. Виконання розширених оперативних втручань — травматичний, складний, тривалий процес, який пов'язаний

з ризиком виникнення ускладнень і може призвести до інвалідизації пацієнтів. Багато хворих відмовляються від такого лікування, віддаючи перевагу хірургічним втручанням із використанням реконструктивно-відновних методик [6].

Інші автори вважають основним способом лікування призначення променевої терапії. На жаль, ефективність самостійного застосування променевого впливу незадовільна: рецидиви та метастази розвиваються в 60–70% спостережень, обмежуючи 5-річну виживаність на рівні 15–20%. Тому з метою підвищення ефективності променевої терапії розробляються нові режими опромінення. Деякі автори наполягають на підвищенні дози до 70 Гр, інші — на проведенні двох сеансів променевої терапії протягом доби. Триває дискусія стосовно необхідності перерви при проведенні променевої терапії за розщепленою методикою чи доцільності безперервного курсу. Цілу низку науково-дослідних робіт присвячено посиленню дії опромінення за допомогою радіомодифікуючого впливу гіпертермії та магнітотермії, індукційної хіміотерапії, проведенню одночасної хіміопроменевої терапії [7, 8].

Багатьма дослідженнями доведено, що включення хіміотерапії до схеми локорегіонарного лікування покращує результати комбінованої терапії цього контингенту хворих. Протягом останніх двох десятиріч накопичено значний клінічний досвід використання хіміотерапії при лікуванні хворих на рак голови та шиї. Так, проведений групою MACH-NC (Metaanalysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer) метааналіз результатів 65 рандомізованих і нерандомізованих досліджень ефективності різних варіантів лікування 10 850 хворих на місцево-поширений рак голови та шиї показав підвищення 5-річної виживаності на 4% за рахунок додаткового застосування хіміотерапії порівняно з тільки променевою терапією [9]. Більш пізні доповнені дані наукової групи MACH-NC підсумували результати 93 досліджень, які включали 17 346 пацієнтів, засвідчили 4,5% перевагу хіміопроменевої над променевою терапією, без урахування схем поліхіміотерапії (ПХТ), доз хіміопрепаратів і режимів променевої терапії [10].

Одержані обнадійливі попередні дані щодо чутливості раку цієї локалізації до хіміотерапії спонукали фахівців із лікування пухлин голови та шиї та хімотерапевтів шукати нові підходи до проведення хіміопроменевого лікування у хворих на РПП, виявляти причини, які обмежують ефективність лікування, та розробляти способи їх подолання [11].

Вчені не дійшли єдиної думки щодо оптимального поєднання компонентів комплексного лікування пацієнтів із РПП. ПХТ відносно променевої терапії

може бути проведена в неoad'ювантному режимі як індукційна ПХТ або одночасна хіміопроменева терапія. Ще одним різновидом ПХТ є ад'ювантна, яку проводять як доповнення до застосованого раніше комбінованого чи комплексного лікування.

Одночасна хіміопроменева терапія полягає у призначенні протипухлинних агентів на тлі опромінення пухлинного осередку. До переваг такого підходу слід віднести скорочення термінів перебування в стаціонарі, зниження матеріальних затрат, а серед недоліків — посилення токсичності, яке потребує редуції доз хіміопрепаратів [12].

Широке застосування отримала індукційна хіміотерапія, яку проводять безпосередньо перед променевою терапією. Назву «індукційна» вона отримала завдяки посиленню ефективності променевої терапії за рахунок подолання радіорезистентності пухлинних клітин. Застосовують 4–5-денний курс ПХТ, після закінчення якого (з наступного дня) розпочинають променевою терапією. При проведенні опромінення за розщепленою методикою хіміотерапію призначають перед кожним циклом променевої терапії. Дози хіміопрепаратів суттєво не відрізняються від неoad'ювантних [13].

Метою проведення індукційної хіміотерапії є зменшення розміру пухлини, зниження інтенсивності больового синдрому та покращання якості життя хворих. За рахунок посилення локорегіонарного контролю за пухлинним процесом при застосуванні індукційної хіміопроменевої терапії вдається отримати високу частоту повних регресій, а при частковій регресії — виконувати органозберігаючі оперативні втручання [14].

Прибічники неoad'ювантної хіміотерапії рекомендують проведення 2–3 курсів ПХТ, а потім оцінюють ефект від лікування. Позитивний ефект вважають сприятливим прогностичним фактором і призначають променевою терапією, а в разі відсутності ефекту від хіміотерапії — хірургічне лікування. Ця методика дозволяє у частини хворих виконати органозберігаючі хірургічні втручання, що позитивно позначається на якості життя та рівні інвалідизації пацієнтів. Променевою терапією проводять в ад'ювантному режимі, особливо наполягаючи на її застосуванні за наявності інших несприятливих прогностичних чинників, таких як пухлинні клітини по краю резекції, екстракапсулярне поширення пухлини в регіонарних метастазах і пухлинні емболі в судинах [15].

У хіміотерапії хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї, в тому числі РПП, широкого застосування набули декілька протипухлинних препаратів, а саме: похідні платини (цисплатин і карбоплатин), 5-флуороурацил, гемцитабін, епірубіцин, циклофосфамід, етопозид,

блеоміцин, метотрексат, таксани (доцетаксел і паклітаксел), моноклональні антитіла (цетуксимаб) та ін. [16].

Схеми хіміотерапії, які застосовують у хворих на РПП, не різняться залежно від режиму.

Золотим стандартом хіміотерапії при плоскоклітинному раку голови та шиї є застосування препаратів платини (цисплатин, карбоплатин або оксалиплатин) у комбінації з фторпіримідинами (5-флуороурацил, тегафур, капецитабін). Прикладом такого лікування є схема внутрішньовенної ПХТ РР, яка включає введення цисплатину 100 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день та 5-флуороурацилу 1000 мг/м<sup>2</sup> з 1-го по 4-й або 5-й день [17].

Механізм цитотоксичного впливу цисплатину пов'язаний із порушенням функції ниток ДНК і утворенням внутрішньо- і міжспіральных звивок, так званих аддуктів, у результаті чого порушується структура і пригнічується синтез ДНК. Меншою мірою відбувається інгібування синтезу РНК. Зміна конформації молекул ДНК призводить до порушення читування інформації і, відповідно, до блокування поділу клітин [18].

Основну роль у репарації цих ушкоджень відіграє складна система ферментів, яка виявляє конгломерати, що утворилися, проводить їх вирізання, відновлює відсутній фрагмент і, нарешті, зшиває відновлені фрагменти. Робота цієї системи і зумовлює відновлення пухлинних клітин після дії похідних платини. Розвиток резистентності до препаратів платини відбувається за рахунок крос-комплементуючих генів ексцизійної репарації (excision repair cross complementing — ERCC) та роботи цілої групи ферментів, які забезпечують відновлення пошкоджених нуклеотидів ДНК (nucleotide excision repair — NER) [19].

Існує припущення, що цисплатин впливає безпосередньо на мітохондрію, тим самим позбавляючи пухлинні клітини енергії, необхідної для розмноження, та запускає апоптоз. Вивчення цих прямих взаємодій, на думку авторів, стане основою для розробки нових хіміопрепаратів [20].

5-Флуороурацил належить до структурних аналогів піримідину і проявляє протипухлинну активність як антиметаболіт нуклеїнового обміну. Механізм дії 5-флуороурацилу зумовлений його метаболічним перетворенням у 5-фтор-дезоксидеоксиридин-монофосфат — конкурентний інгібітор ферменту тімідинсинтетази, що призводить до блокування синтезу ДНК і пригнічення синтезу РНК (шляхом включення 5-фтор-дезоксидеоксиридин-монофосфату в її структуру) і таким чином — до інгібування ділення клітин [21].



Суттєвою перешкодою для ефективного проведення хіміотерапії є медикаментозна резистентність пухлини, подолання якої можливе за рахунок застосування нових препаратів, наприклад таксанів [22].

На початку 90-х рр. з'явився новий клас протипухлинних препаратів рослинного походження — таксани (паклітаксел і доцетаксел). У 1962 р. був отриманий паклітаксел із кори тиса тихоокеанського (*Taxus brevifolia*). Пізніше, в 1986 р., із голок європейського тиса (*Taxus baccata*) вчені одержали доцетаксел. З 1992 р. препарати широко застосовують у клінічній онкологічній практиці. На основі таксанів були розроблені нові схеми ПХТ [23].

Широкого застосування в клінічній онкології голови та шиї набули додаткові схеми ПХТ (ТАС, ТР, ТСР, ТРР, ТЕВ та ін.). ТАС включає доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, епірубідин 70–90 мг/м<sup>2</sup> у 1-й та 8-й день, циклофосфамід 650 мг/м<sup>2</sup> у 1-й і 8-й день. Ще одна восьмиденна схема ПХТ ТЕВ складається з доцетакселу 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, етопозиду 160 мг/м<sup>2</sup> у 1–3-й день, блеомицину 15 мг у 1-й та 8-й день.

ТР — одноденна схема, яка містить доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> та цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день. У схему ТСР, окрім доцетакселу 75 мг/м<sup>2</sup> та цисплатину 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, додатково вводять циклофосфамід 650 мг/м<sup>2</sup>. П'ятиденна схема ТРР передбачає введення доцетакселу 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, 5-флуороурацилу 500 мг/м<sup>2</sup> у 1–5-й день та цисплатину 75 мг/м<sup>2</sup> у 2-й день.

Також для доповнення існуючої схеми ПХТ препаратами групи таксанів створено схему ТРФ, яка включає в 1-й день доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> або паклітаксел 200 мг/м<sup>2</sup>, у 2-й день — цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> або карбоплатин 450 мг/м<sup>2</sup> та 5-флуороурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> з 2-го по 5-й день [24].

Якщо лікування хворих на РПП проводять із використанням індукційної хіміотерапії, то після закінчення курсу ПХТ у термін від 1 до 3 днів розпочинають дистанційну телегамматерапію. Променеву терапію застосовують 5 днів на тиждень у щоденній разовій дозі 2,0–2,4 Гр. За перший етап лікування сумарна вогнищева доза становить до 30 Гр.

Через 3 тиж після закінчення першого етапу хіміопроменевого лікування проводять аналогічний другий етап, доводячи курсову сумарну вогнищеву дозу дистанційної телегамматерапії до 60 Гр [25].

Оцінку ефекту від протипухлинного лікування проводять через 3–4 тиж після закінчення індукційної ПХТ і променевої терапії, на цьому етапі вирішується питання про можливість хірургічного втручання чи необхідність проведення курсів ад'ювантної ПХТ.

Застосування нових протипухлинних препаратів зі скороченням інтервалів між хіміо- та променевою терапією підвищує ефективність комплексного лікування, покращує безпосередні та віддалені результати у хворих на РПП [26].

Поліпшення результатів лікування пацієнтів із РПП продемонструвало соціальний бік цієї проблеми. Збільшилася кількість осіб, які успішно перенесли комплексне лікування та, з погляду онкології, є здоровими, але не можуть адаптуватися в соціумі та працювати, приймати їжу та зрозуміло розмовляти.

Це дало поштовх до розуміння необхідності оцінки якості життя хворих на РПП. З метою об'єктивізації оцінки якості життя Європейською організацією з вивчення та лікування раку (European Organization for Research and Treatment of Cancer) розроблено шкалу EORTC QLQ-C30 (version 3.0), а також специфічний опитувальник QLQ-H&N35 для хворих на рак голови та шиї [27].

У зв'язку з розміщенням вогнища захворювання в ділянці ротової порожнини комплексне лікування, яке звичайно призначають, призводить до погіршення якості життя та важкої психосоціальної адаптації порівняно з хворими із пухлинами інших локалізацій. Певний метод лікування має не лише чинити максимальний протипухлинний вплив, а ще й, за можливості, покращувати самопочуття хворих. Визначення якості життя пацієнтів може відображати правильність тактики терапії та ступінь повернення хворих до повсякденного життя [28].

На сьогодні використання хіміотерапії та променевої терапії дозволяє значно покращити безпосередні та віддалені результати комплексного лікування хворих на РПП, а у значній кількості пацієнтів виконати органозберігаючі хірургічні втручання, що сприяють суттєвому поліпшенню якості їхнього життя [29].

Погляди світових вчених націлені на подальше підвищення ефективності використання наявних способів лікування при плоскоклітинному РПП за рахунок комбінованого застосування та покращання якості життя пацієнтів. Наука відкриває нові можливості для поглибленого вивчення змін, які відбуваються в організмі хворого на РПП [30, 31].

Інформація про локалізацію та розмір пухлини, наявність регіонарних і віддалених метастазів, гістологічну будову та ступінь диференціювання утворення виявилася недостатньою для прогнозування перебігу захворювання, відповіді пухлини на лікування [32]. Тому з метою визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлини, які можуть слугувати прогностичними факторами агресивного перебігу РПП, проводиться вивчення імуногістохімічних маркерів [33].

Новим напрямом у діагностиці пухлин є так звана тераностика (або терагностика — термін, утворений від слів «терапія» та «діагностика») — виявлення в межах імуногістохімічного дослідження індивідуальних показань до того чи іншого виду лікування [34].

Основою для прогнозування перебігу захворювання та відповіді пухлини на лікування слугувало поглиблене вивчення молекулярно-генетичних факторів, які відповідають за формування радіохіміо-резистентності пухлини, та чинників, які свідчать про ефективність призначення окремих груп хіміопрепаратів [35].

Під час досліджень рівня епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR) у паренхімі пухлин голови та шиї виявлено підвищений вміст останнього у 85–100% хворих. Це слугувало теоретичним обґрунтуванням до призначення пацієнтам із РПП таргетної терапії. Цетуксимаб являє собою моноклональне антитіло IgG1, яке володіє високою спорідненістю до епідермального фактора росту (EGF) і, взаємодіючи з екстрацелюлярним доменом рецептора EGFR, блокує ліганд-індукований процес фосфорильовання EGFR. У результаті припиняється подача сигналу до ядра клітини і, відповідно, відбувається пригнічення проліферації клітини, ангіогенезу, пухлинної інвазії, метастазування з одночасною стимуляцією апоптозу і підвищенням чутливості клітини до променевої та хіміотерапії [36].

У дослідженнях показано, що цетуксимаб інгібує вироблення деяких ангіогенних факторів (включаючи VEGF), основного фактора росту фібробластів (bFGF), інтерлейкіну (IL-8) і сприяє продукуванню власних Т-кілерів, що виликають лізис пухлинної клітини [37].

Застосування в клінічній практиці таргетної терапії — моноклональних антитіл (цетуксимаб і панітумумаб) — сприяло покращенню віддалених результатів лікування хворих на рак голови та шиї порівняно з променевою терапією: медіана виживаності більша майже на 20 міс (49,0 і 29,3 міс відповідно), а 5-річна виживаність — на 10% (46 і 36% відповідно). Однак вартість терапії з використанням моноклональних антитіл істотно обмежує можливості її застосування [38].

Суттєву роль у розвитку пухлин та їх метастазуванні відіграє процес неоваскуляризації. Пухлинний ангіогенез, формування нових судин, є критичною стадією в прогресії пухлинного процесу. Васкуляризація пухлини чітко корелює з ризиком інвазії та метастазування. Аналіз сучасних даних стосовно цієї проблеми свідчить, що васкуляризація пухлини аномальна і має свої відмінності. Так, якщо рівень ангіогенезу в нормальних непошкоджених тканинах визначається

локальним балансом між проангіогенними та антиангіогенними молекулами, і ці індуктори знаходяться під гомеостатичним контролем, то пухлинний ангіогенез супроводжується постійною продукцією ангіогенних індукторів. Одним із найважливіших позитивних регуляторів ангіогенезу нині вважають фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF). Сімейство ізоформ VEGF є провідними регуляторами фізіологічного та патологічного, а також пухлинного ангіогенезу [39].

Загальноприйнятим вважається, що при досягненні розміру пухлини >5 мм вже відбувається індукція васкуляризації. Рівень VEGF у сироватці крові організму пухлиноносія суттєво підвищується.

VEGF розглядається як первинний медіатор ангіогенезу, залучений у процес канцерогенезу і розвитку метастазів. У різних дослідженнях вивчали взаємозв'язок між гіперекспресією VEGF і клінічним результатом у хворих на РПП, але одержали суперечливі дані. У березні 2013 р. проведено метааналіз досліджень, які кількісно оцінювали зв'язок між гіперекспресією VEGF і виживаністю пацієнтів із РПП. Дані стосовно виживаності об'єднали та провели кількісний аналіз. Автори виконали метааналіз 17 досліджень (n=1207) та оцінили кореляцію між виявленою імуногістохімічно гіперекспресією VEGF та виживаністю хворих на РПП. Не спостерігалось значної гетерогенності у всіх дослідженнях. Комбіновані коефіцієнти ризику показали, що гіперекспресія VEGF чинила несприятливий вплив на загальну та безрецидивну виживаність у пацієнтів із плоскоклітинним РПП, а також на аденокарциному та мукоепідермоїдну карциному слинних залоз [40].

Під пильною увагою опинився вірус папіломи людини (HPV). Його етіологічна роль у виникненні раку ротоглотки та РПП доведена повністю. Підтверджено, що HPV-індукований РПП асоційований із кращою виживаністю, але незалежно прогностичне значення HPV-статусу пухлини, за даними одних авторів, сумнівне та, на думку інших дослідників, лежить в одній площині з віком, расою, ступенем розвитку первинної пухлини та регіонарних метастазів, кількістю років без тютюнопаління. Таким чином, із погляду деяких вчених, HPV-статус є сильним і незалежним прогностичним фактором виживаності хворих на РПП [41].

Існує чітка асоціація між рівнем гіперекспресії  $\beta$ -тубуліну та результатом лікування хворих на РПП із застосуванням хіміопрепаратів, які впливають на мікротрубочки. До останніх належать таксани (доцетаксел і паклітаксел). Подібні клінічні результати корелюють

із лабораторними даними, отриманими *in vitro*, та клінічними даними хворих на рак інших локалізацій [42]. Встановлено, що підвищений вміст  $\beta$ -тубуліну в пухлинній паренхімі негативно впливає на результати лікування таксанами за рахунок підвищення резистентності пухлини [43].

Блок  $\beta$ -тубулін є точкою прикладання або молекулярною мішенню для препаратів групи таксанів. Він являє собою гетеродимер, що складається із субодиниць  $\alpha$ - і  $\beta$ -тубуліну. Ці субодиниці, молекулярна маса кожної з яких становить близько 55 кДа, гомологічні, але не ідентичні. Гетеродимери  $\alpha$ - і  $\beta$ -тубуліну — це основний будівельний блок мікротрубочок. Мікротрубочки — внутрішньоклітинні ниткоподібні структури циліндричної форми, які трапляються лише в еукариотичних клітинах. Вони беруть участь у підтриманні форми клітини як цитоскелету і лініями транспорту всередині клітини, а також відіграють ключову роль у мітозі, формуючи мітозичне веретено ділення [44].

Ріст мікротрубочок відбувається за рахунок полімеризації з боку, який росте («+» кінець), та деполімеризації з протилежного боку («-» кінець). Таксани блокують процеси деполімеризації, за рахунок чого тубулін перестає вивільнятися з «-» кінця мікротрубочки. Через відсутність «будівельного матеріалу» ріст мікротрубочки призупиняється. Наявні мікротрубочки утворюють патологічні структури.

Таким чином порушуються процеси росту клітини, формування веретена ділення, розподілу хромосом під час мітозу, призупиняється ділення клітини, запускаються механізми апоптозу пухлинної клітини [45].

Резистентність до таксанів, яка призводить до зниження ефективності проведення системної хіміотерапії у хворих на рак, багатфакторіальна. Первинна хіміорезистентність виникає у ранній стадії канцерогенезу і полягає у відсутності реакції на препарати першої лінії системного лікування. Набута хіміорезистентність розвивається в результаті мутацій та епігенетичних змін у клітинах, раніше чутливих до лікування [46].

Серед механізмів резистентності до таксанів велике значення має рівень  $\tau$ -білка. У доклінічних дослідженнях низька експресія  $\tau$ -білка в ракових клітинах була пов'язана з підвищеною чутливістю до паклітакселу. Таксани та  $\tau$ -білок належать до білків, пов'язаних з мікротрубочками, та зв'язуються з  $\beta$ -тубуліном за допомогою одних і тих самих рецепторів. Конкуруючи з таксанами за місця зв'язування з  $\beta$ -тубуліном,  $\tau$ -білок зменшує кількість точок прикладання таксанів у клітині, порушує вже сформовані зв'язки, відокремлюючи молекули таксанів від  $\beta$ -тубуліну, зни-

жуючи ефективність та тривалість дії таксанів [47].

Нами проведено імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу 143 хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї з визначенням рівнів експресії  $\beta$ -тубуліну та  $\tau$ -білка.

Усі пацієнти отримали комбіноване та комплексне лікування з використанням індукційної хіміотерапії (з таксанами / без таксанів) та променевої терапії. Проведено оцінку безпосередніх і віддалених результатів лікування та впливу на них рівнів експресії досліджуваних імуногістохімічних маркерів.

Встановлено, що рівень експресії  $\beta$ -тубуліну має виражене прогностичне значення стосовно безпосередніх і віддалених результатів терапії хворих на РПП із застосуванням таксанів. Так, у пацієнтів із низьким рівнем  $\beta$ -тубуліну призначення таксанів на 37,05% частіше сприяє повній регресії пухлини та на 17,23% підвищує 5-річну виживаність порівняно з хворими із високим рівнем експресії цього білка.

Також встановлено прогностичне значення  $\tau$ -білка для безпосередніх і віддалених результатів лікування пацієнтів із РПП із застосуванням таксанів. Таким чином, у хворих із низьким рівнем  $\tau$ -білка призначення таксанів на 43,87% частіше призводить до повної регресії пухлини порівняно з пацієнтами з високим рівнем експресії. На віддалені результати лікування експресія  $\tau$ -білка не впливає.

Краще розуміння ролі  $\tau$ -білка може полегшити відбір пацієнтів для призначення лікування із застосуванням таксанів і сприяти оптимізації такої терапії [48].

Подальші дослідження необхідні для вдосконалення комплексного лікування шляхом вибору найбільш оптимального поєднання променевої терапії, оперативного втручання та хіміотерапії на основі вивчення клініко-лабораторних, молекулярно-генетичних та імуногістохімічних факторів з метою підвищення ефективності терапії та покращання якості життя хворих на РПП.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Пачес А.И., Пустынский И.Н., Демидов Л.В. (2013) Опухоли головы и шеи. Практическая медицина, Москва, 480 с.
2. Feller L., Lemmer J. (2012) Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. J. Cancer Ther., 3: 263–268.
3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.И. та ін.; за ред. докт. мед. наук О.О. Колеснік (2015) Рак в Україні, 2013–2014. Бул. Нац. канцер-реєстру України № 16, Київ, 106 с.
4. Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л., Гарбуков Е.Ю. и др. (2011) Комбинированное лечение рака полости рта и ротоглотки. IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи» Байкал, 2011: 32.
5. Любаев В. Л., Бржезовский В. Ж. (2010) Современная стратегия лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Сиб. онкол. журн., 3 (39): 68–9.
6. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative



radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (# 22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27: 843–850.

7. Chen P.Y., Chen H.H., Hsiao J.R. et al. (2012) Intensity-modulated radiotherapy improves outcomes in postoperative patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.*, 48: 747–752.

8. Панкратов В. А. (2010) Химиолучевая терапия с использованием средств физической радиомодификации в лечении больных местно-распространенным раком гортани. Дис... докт. мед. наук, Обнинск, 216 с.

9. Salama J.K., Seiwert T.Y., Vokes E.E. (2007) Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.*, 26: 4118–4126.

10. Pignon J.P., leMaître A., Maillard E. (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.*, 92 (1): 4–14.

11. Алиева С.Б. (2008) Химиолучевая терапия больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. Практическая онкология, 9 (1): 27–30.

12. Cohen E.E., Baru J., Huo D. et al. (2009) Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck*, 31: 1013–1021.

13. Argiris A., Karamouzis M.V., Raben D. (2008) Head and neck cancer. *Lancet*, 371 (9625): 1695–1709.

14. Вихлянов И. В. (2005) Оптимизация комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротового отдела глотки. Дис... докт. мед. наук, Барнаул, 288 с.

15. Huang T.Y., Hsu L.P., Wen Y.H. et al. (2010) Predictors of locoregional recurrence in early stage oral cavity cancer with free surgical margins. *Oral Oncol.*, 46: 49–55.

16. Bornmann L., Hedrich K. (2014) Drug interactions in the therapy of malignant tumors 7th edition. *Baxter Oncology GmbH*, 470 p.

17. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих (2008). *Онкологія*, 10 (№1 додаток): 80 с.

18. Liedert B., Plum D., Schellens J. et al. (2006) Adduct-specific monoclonal antibodies for the measurement of cisplatin-induced DNA lesions in individual cell nuclei. *Nucleic Acids Res.*, 34(6): 47.

19. Martijn J.A., Lans H., Vermeulen W. et al. (2014) Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15: 465–481.

20. Cullen K.J., Yang Z., Schumaker L. et al. (2007) Mitochondria as a critical target of the chemotherapeutic agent cisplatin in head and neck cancer. *J. Bioener. Biomemb.*, 39: 43–50.

21. Noordhuis P., Holwerda U. (2004) 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate

synthetase inhibition human colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 15: 1025–1032.

22. Galluzzi L., Senovilla L., Vitale I. et al. (2011) Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*, 1: 1–15.

23. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. et al. (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *New Engl. J. Medicine*, 357: 1695–1704.

24. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. et al. (2007) Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *New Engl. J. Med.*, 357: 1705–15.

25. Klug C., Berzaczy D., Voracek M. et al. (2009) Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients. *J. Cranio-maxillofac. Surg.*, 37(6): 344–347.

26. Kies M.S., Boatright D.H., Li G. et al. (2012) Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. *Head Neck*, 34(9): 1255–1262.

27. Сикорский Д.В., Подвизников С.О. (2015) Изучение качества жизни в лечении местно-распространенного и рецидивного орофарингеального рака. Современное состояние проблемы. *Опухоли головы и шеи*, 2: 35–38.

28. Рябошакпа А. М., Ковальов О. О. (2013) Дослідження якості життя пацієнтів з місцево-поширеними карциномами порожнини рота, асоційованими з вірусом папіломи людини. Сучасні медичні технології, 1: 65–71.

29. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.

30. Имянитов Е.Н. (2010) Молекулярные механизмы опухолевого роста. *Вопр. онкол.*, 2: 117–128.

31. Кутукова С.И., Манихас Г.М., Яременко А.И. и др. (2014) Прогностическая роль лабораторных и иммуногистохимических маркеров в рецидивировании плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*, 3: 47–50.

32. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Нариманов М.Н. (2014) Прогностическое значение биомаркеров при плоскоклеточном раке полости рта. *Обзор литературы. Опухоли головы и шеи*, 4: 28–33.

33. Яковлева Л.П., Кропотов М.А., Матякин Е.Г. и др. (2010) Анализ прогностических факторов и выбор тактики лечения при раке слизистой оболочки полости рта. *Сиб. онкол. журн.*, 3 (39): 83–85.

34. Яргин С.В. (2010) Обзор книги D.J. Dabbs (2010) *Diagnostic immunohistochemistry*, 3rd edition, Elsevier. *Укр. мед. часопис*, 4 (9): 96–98.

35. Имянитов Е.Н., Моисеев В.М. (2008) Применение молекулярно-генетического анализа для

выбора противоопухолевой терапии. *Вопр. онкол.*, 2: 121–132.

36. Laimer K., Spizzo G., Gastl G. et al. (2007) High EGFR expression predicts poor prognostic in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a TMA-based immunohistochemical analysis. *Oral Oncol.*, 43: 193–19.

37. Dorsey K., Agulnik M. (2013) Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. *Drugs*, 73 (4): 315–25.

38. Романов И.С. (2015) Перспективы использования цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. *Здоров'я України* (<http://health-ua.com/article/3016.html>).

39. Shang Z.J., Li Z.B., Li J.R. (2006) VEGF is up-regulated by hypoxic stimulation and related to tumour angiogenesis and severity of disease in oral squamous cell carcinoma: *in vitro* and *in vivo* studies. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 35(6): 533–538.

40. Zhao S.F., Yang X.D., Lu M.X. et al. (2013) Prognostic significance of VEGF immunohistochemical expression in oral cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol.*, 34 (5): 3165–3171.

41. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K. (2012) Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*, 307(7): 693–703.

42. Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В. и др. (2013) Маркеры эффективности предоперационной таксаносодержащей химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. *Вопр. онкол.*, 3: 363–367.

43. Cullen K.J., Schumaker L., Nikitakis N. et al. (2009)  $\beta$ -Tubulin-II expression strongly predicts outcome in patients receiving induction chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a companion analysis of the TAX324 trial. *J. Clin. Oncol.*, 27 (36): 6222–6228.

44. Зайцев А.В. (2015) Изучение взаимодействия микротрубочек с белками кинетохорного комплекса. Дис... канд. биол. наук. Москва, 118 с.

45. Bisen P.S., Khan Z., Bundela S. (2013) *Biology of oral cancer: key apoptotic regulators*. CRC Press, 292 p.

46. Oliveira L.R., Ribeiro-Silva A. (2011) Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 40: 298–307.

47. Smoter M., Bodnar L., Duchnowska R. et al. (2011) The role of Tau protein in resistance to paclitaxel. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 68(3): 553–557.

48. Dabbs D.J. (2014) *Diagnostic immunohistochemistry: therapeutic and genomic applications 4th edition*. New York: Elsevier Health Sciences, 960 p.

## Комбинированное лечение больных раком слизистой оболочки ротовой полости: современное состояние проблемы (обзор литературы и результаты собственных исследований)

Е.В. Коробко, В.С. Процык

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Различные подходы к сочетанию методов комплексного лечения больных раком ротовой полости остаются дискуссионным вопросом. Информация о локализации и размере опухоли, наличии регионарных и отдаленных метастазов, гистологическом строении и степени дифференцировки новообразования является недостаточной для прогнозирования течения заболевания, ответа опухоли на лечение. Поэтому с целью определения молекулярно-биологических особенностей опухоли, которые могут служить прогностическими факторами агрессивного течения рака полости рта, проводят изучение иммуногистохимических маркеров.

**Ключевые слова:** рак полости рта, комбинированное лечение, иммуногистохимические маркеры.

## Combined treatment of oral cancer patients: current state of problem (literature review and results of own research)

Y.V. Korobko, V.S. Protsyk

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Different approaches of combining methods of oral cancer patients' complex treatment are debated issue. Information on the location and size of the tumor, the presence of regional and distant metastases, histological structure and the degree of tumor differentiation is insufficient to predict the course of disease, tumor response. Therefore, examination of immunohistochemical markers is conducted in order to determine the molecular-biological characteristics of the tumor, which can serve as predictors of oral cancer aggressive course.

**Key words:** oral cancer, combined treatment, immunohistochemical markers.