

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Гасюк Ю.А.

УДК: 616.22–006.6:615.849.1

МЕХАНІЗМИ ЛІКУВАЛЬНОГО ПАТОМОРФОЗУ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНІ

Гасюк Ю.А.

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В представленном обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных лучевому патоморфозу плоскоклеточного рака гортани. В обзоре отмечены качественные и количественные показатели, которые определяют регрессию опухоли, а также классификации относительно степени лучевого патоморфоза. Показано, что успешная регрессия злокачественного новообразования под воздействием облучения осуществляется за счет нарушения процессов размножения неопластических клеток, непосредственной гибели незначительного количества наиболее радиочувствительных клеток, а также компенсаторных реакций со стороны нормальной ткани. Согласно данным литературы, ионизирующее облучение повреждает ДНК, что вызывает индукцию апоптоза та гибель неопластической клетки. В свою очередь апоптоз регулируется геном p53, который вызывает остановку клеточного цикла и параллельно запускает процессы восстановления ДНК. При невозможности репарации антионкоген p53 индуцирует апоптоз клетки. Однако в злокачественных новообразованиях выявляется преимущественно мутированный тип гена p53 с инактивированной онкосупрессорной функцией. В связи с этим, сверхэкспрессия последнего является показателем их радиорезистентности. В обзоре также показана роль некоторых других молекулярных маркеров, которые регулируют апоптоз неопластических клеток, а также связь между уровнем спонтанного и радиационно-индуцированного апоптоза в злокачественных новообразованиях. Таким образом, проведенный аналитический обзор литературы свидетельствует, что в современной онкоморфологии существуют перспективные методы исследования лучевого патоморфоза злокачественных новообразований, которые позволяют оптимизировать режимы облучения плоскоклеточной карциномы гортани.

Ключевые слова: лучевой патоморфоз, плоскоклеточная карцинома гортани, апоптоз.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення закономірностей структурної організації внутрішніх органів в нормі та при патології», номер держреєстрації: 0106U003236.

Важливе значення променевої терапії при лікуванні злоякісних новоутворень спонукає до всебічного вивчення механізмів променевого патоморфозу. Променевий патоморфоз злоякісних новоутворень являє собою комплекс індукованих опроміненням альтеративно-деструктивних змін в паренхімі та стромі пухлини, що супроводжуються компенсаторно-приспосувальними процесами. Основною метою променевої терапії є досягнення максимально можливої девіталізації пухлинної паренхіми, а також розвиток сполучної тканини, яка дозволяє ізолювати залишки паренхіми, перешкоджаючи проникненню неопластичних клітин в кровеносні та лімфатичні судини. Таким чином опромінення створює об'єктивні умови для ліквідації або суттєвого обмеження агресивності пухлинного пулу із зниженням його проліферативного, інвазивного та метастатичного потенціалу [4; 11; 13; 15; 17].

Ефективність променевого лікування традиційно визначають за ступенем регресії злоякісної пухлини. З метою вивчення променевого патоморфозу використовують якісні та кількісні показники. В зв'язку з цим, визначають розрахункові (кількість клітин в стані некрозу або апоптозу), вимірні (розмір пухлини до та після опромінення), альтернативні (наявність чи відсутність патоморфозу), а також порядкові (ступінь прояву патоморфозу) ознаки [11; 12; 13; 15].

Для адекватної оцінки променевого патоморфозу карцином рекомендований гістостереометричний підхід, який полягає у вивченні різних ділянок пухлини (периферичної, проміжної та центральної). Такий підхід дає інтегральне уявлення про ступінь розповсюдження незворотних змін [9].

Універсальна гістологічна класифікація [12] розрізняє чотири ступені променевого патоморфозу. При першому ступені в паренхімі пухлини визначається виражений клітинний та ядерний поліморфізм, дистрофія та зменшення проліферативної активності клітин. При другому ступені загальна структура пухлини зберігається, проте спостерігаються окремі осередки регресивних змін. Для третього ступеня характерне

виражене порушення структури пухлини за рахунок фіброзного заміщення або масивного некрозу. При четвертому ступені паренхіматозні елементи пухлини відсутні, проте визначаються виражені поля рогових мас, гранульоми та осередки некрозу.

В залежності від відсотка збережених неопластичних клітин, інша класифікація розрізняє сім ступенів лікувального патоморфозу злоякісних новоутворень [4].

Передопераційне опромінення плоскоклітинного раку гортані із СОД – 45 Гр спричиняє приблизно однакові зміни дистрофічного, некробіотичного, запального та склеротичного характеру. Проте, передопераційне опромінення із СОД – 50-60 Гр викликає вже різний ступінь променевого патоморфозу. Разом з тим, в більшості випадків після опромінення визначається залишковий ріст плоскоклітинної карциноми гортані, що свідчить про її відносну радіочутливість [17; 18].

Успішна регресія пухлини під впливом променевої терапії здійснюється за рахунок порушення процесів розмноження неопластичних клітин, безпосередньої смерті невеликої кількості найбільш радіочутливих клітин (інтерфазна смерть), а також реакції зі сторони нормальної тканини [11; 13; 15].

Опромінення порушує процеси розмноження ракових клітин. При цьому радіочутливість клітин, що перебувають на різних стадіях клітинного циклу, суттєво відрізняється. Внаслідок пригнічення синтезу ДНК опромінення викликає тимчасову затримку проходження клітин від стадії S до стадії G₂ клітинного циклу. Крім того, внаслідок пригнічення синтезу білків, необхідних для мітозу, опромінення блокує перехід клітин із стадії G₂ в стадію M. При цьому опромінення практично не впливає на клітини, що перебувають в інтервалах G₁-S та M-G₂ клітинного циклу [17; 23].

Принцип терапевтичної дії іонізуючого опромінення полягає у пошкодженні ДНК, що викликає індукцію апоптозу та загибель клітини. Апоптоз являє собою активний процес, для реалізації якого необхідна експресія цілого ряду специфічних генів. Останні запускають каскад реакцій за участю протеїназ, протеаз та ендонуклеаз, які призводять до деструкції клітини. Апоптичні зміни проявляються маргінацією хроматину, його розпадом на фрагменти, конденсацією цитоплазми, а також поділом клітини на окремі частини з утворенням апоптичних тілець. Для апоптозу характерна активація механізмів саморуйнування клітин, швидкий фагоцитоз та відсутність запальної реакції. Таким чином, в порівнянні з іншими механізмами клітинної смерті, апоптоз забезпечує мінімальні пошкодження тканин [14; 19; 28].

Апоптоз регулюється геном p53, який викликає зупинку клітинного циклу на стадіях G₁ або G₂ та паралельно запускає процеси відновлення ДНК. При неможливості репарації антионкоген p53 індукує апоптоз клітини [10; 14; 16; 21; 28].

В злоякісних новоутвореннях виявляється переважно мутований тип гену p53 із інактивованою онкосупресорною функцією [7; 10; 22; 27; 37; 39]. В зв'язку з цим, надекспресія останнього є показником радіорезистентності плоскоклітинних карцином [5; 29; 32; 33; 34; 35].

В регуляції апоптозу також важливу роль відіграють протеїни p16 та p21, які забезпечують зупинку клітинного циклу, а також антагоністи апоптозу та його

індуктори з родини білків bcl2 [10; 30; 39]. Надекспресія p16 свідчить про високу радіочутливість карцином, а виражена експресія bcl2 є найбільш значимим показником їх ймовірної радіорезистентності [24; 27; 32; 34; 35].

Феномен спонтанного апоптозу описаний в більшості злоякісних новоутворень. Останній виникає в клітинах пухлинної популяції із збереженою онкосупресорною функцією гену p53 [25]. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем спонтанного та радіаційно-індукованого апоптозу. В зв'язку з цим, для прогнозування ефективності променевої терапії запропоновано визначення індексу спонтанного апоптозу пухлини [38].

Стандартний курс променевої терапії з невеликими разовими дозами (1,8-2,0 Гр) є достатнім для ініціації апоптозу в неопластичних клітинах, в зв'язку з чим є оптимальним для більшості радіочутливих злоякісних новоутворень [3; 17; 31; 36]. Разом з тим, в пухлинах лише обмежена кількість клітин (менше 50%) чутлива до апоптозу. Очевидно, що саме генотип клітини, а також ступінь променевого пошкодження впливають на механізми її смерті (через апоптоз або некроз). В зв'язку з цим, при променевому патоморфозі злоякісних новоутворень існує зворотна залежність між частотою апоптозу та некрозу [14; 19].

Вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі регуляції апоптозу, а також дослідження в напрямку його індукції, дозволили відкрити нові можливості в модифікації променевих реакцій злоякісних новоутворень. Генна терапія, що базується на відновленні онкосупресорної функції гену p53 або пригніченні антиапоптогенної функції bcl2, показала нові можливості щодо підвищення радіосенсибілізації карцином голови та шиї [20; 40].

Зниження проліферативної активності неопластичних клітин – важливий показник лікувального патоморфозу та достовірний критерій ефективності променевої терапії [11; 15; 13; 23].

При плоскоклітинних карциномах голови та шиї пригнічення мітотичної активності ракових клітин спостерігається вже при дозі 8-12 Гр. Проте доза опромінення в 1 Гр затримує мітотичний поділ клітин лише на 1-2 години. Опромінення в дозі 16-20 Гр викликає помірні дегенеративні зміни в більшості клітин, а в дозі 35-40 Гр – їх некроз або апоптоз [17].

Отже, опромінення плоскоклітинних карцином викликає зменшення чисельності клітинної популяції за рахунок зниження проліферативної активності ракових клітин, а також їх некрозу та апоптозу.

Важливим показником променевого патоморфозу злоякісних новоутворень є чисельні патологічні мітози. В результаті останніх можуть утворюватись гігантські одноядерні або багатоядерні клітини («лікувальні форми» або «променеві химери»). В таких «променевих гігантах» пошкодження на деякий час компенсуються внутрішньоклітинними відновлювальними процесами. В зв'язку з цим, вони досить активно функціонують та навіть проліферують. Проте «лікувальні форми» є життєздатними лише певний час. Це підтверджується поступовим зменшенням їх кількості, а також їх відсутністю в рецидивах пухлин [8; 11; 13; 15].

Ефективність променевої терапії в значній мірі залежить також від опосередкованого впливу опромінення на строму пухлини та оточуючі тканини. Таким

чином, для успішної регресії новоутворення необхідне гармонійне поєднання прямого та непрямого механізмів дії іонізуючого опромінення.

При ефективному лікуванні паренхіма пухлини частково або повністю заміщується різною за ступенем зрілості сполучною тканиною, яка розділяє її на окремі осередки та комплекси. Опромінення викликає зменшення синтезу в неопластичних клітинах речовин, що пригнічують реакції сполучної тканини на розростання пухлини. В стромі виникають різноманітні патологічні процеси: дистрофія, некроз, запальні та імунопатологічні реакції, порушення крово- та лімфообігу, тощо. На першому тижні після проведеного курсу променевої терапії в стромі спостерігається набряк, міксоматоз, чисельні кроволиви, а також збільшення колагеноутворення. В подальшому переважають фіброзні зміни у вигляді вогнищового та дифузного розростання сполучної тканини з утворенням осередків гіалінозу [4; 13; 15].

Під впливом опромінення знижується васкуляризація пухлин. При цьому в кровоносних судинах спостерігаються різноманітні зміни від порушення проникності капілярів і їх розплавлення до облітерації просвіту і гіалінозу артерій. Порушення кровообігу мають розповсюджений характер та розвиваються переважно в центрально-розташованих відділах пухлин [11; 13; 15].

Ефективність променевої терапії залежить від радіочутливості пухлини. Остання в свою чергу залежить від радіологічних, клінічних та морфологічних факторів. Для більшості гістологічних різновидів карцином при дистанцій гамма-терапії оптимальна СОД складає 60-65 Гр. Збільшення дози вище оптимальних значень не покращує результати лікування, а лише підвищує частоту ускладнень [17; 26; 31].

Ступінь радіочутливості плоскоклітинних карцином гортані визначають за наступними клініко-радіобіологічними критеріями: резорбція високорадіочутливих починається при дозі менше 15 Гр, радіочутливих – в інтервалі 15-30 Гр, помірнорадіочутливих – в інтервалі 31-45 Гр, а радіорезистентних – вище 45 Гр. Радіорезистентність при плоскоклітинних карциномах гортані спостерігається в 15% випадків та обумовлює взагалі відсутність будь-якого лікувального ефекту від променевої терапії [1; 3; 17; 18; 26].

На ступінь променевого патоморфозу суттєво впливає величина осередкової дози за фракцію (разова осередкова доза), а також інтервали між фракціями. Швидкість внутрішньоклітинної репарації від сублетальних та потенційно летальних променевих пошкоджень в пухлині та нормальних тканинах різна. За рахунок нейро-гуморальної регуляції в нормальних тканинах відновлення більш швидке та складає в середньому 4-6 годин. Разом з тим, швидкість репарації у відносно «автономних» карциномах досить варіабельна та складає більше 6 годин [17; 31; 36].

Розподіл злоякісних новоутворень відносно їх радіочутливості досить умовний. На радіочутливість останніх суттєво впливає репарація, репопуляція, оксигенація, реоксигенація, а також проходження клітин по стадіям клітинного циклу. В ході ракової прогресії в пухлині формуються гетерогенні ділянки, які досить по-різному реагують на іонізуюче опромінення. Крім того, сама променева терапія здатна змінювати певні радіобіологічні характеристики пухлини. Так повторні

курси опромінення знижують радіочутливість злоякісних пухлин [6; 17; 31].

Існує цілий ряд факторів, які впливають на радіочутливість плоскоклітинного раку гортані. Так, карцинома підскладкового відділу є більш радіорезистентною у порівнянні з раком надскладкового та складкового відділів. На радіочутливість пухлини також суттєво впливає її розмір. Існує певний «критичний» розмір злоякісного новоутворення, за межами якого опромінення не може досягнути повного терапевтичного ефекту. Крім того, радіочутливість пухлини залежить від проліферативної активності неопластичних клітин, а також від частки клітин стовбурового типу в ній [1; 2; 17; 26; 31].

Отже, аналітичний огляд літератури свідчить, що в сучасній онкоморфології існують принципово нові та перспективні методи дослідження променевого патоморфозу злоякісних новоутворень. Перш за все вони стосуються вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі регуляції апоптозу, а також досліджень в напрямку його індукції. Останнє відкриває нові можливості в модифікації променевих реакцій злоякісних новоутворень.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення механізмів променевого патоморфозу дозволить оптимізувати клініко-радіобіологічні критерії опромінення плоскоклітинної карциноми гортані.

Література

1. Абизов Р. А. Онкоотоларингологія. Лекції / Абизов Р. А. – К.: Книга плюс, 2001. – 272 с.
2. Барилляк А. Ю. Сучасні погляди на морфологію рака верхніх дихальних шляхів / А. Ю. Барилляк // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №5. – С.65–74.
3. Белоусова А. О. Характеристика радіочутливості пухлин ЛОР-органів / А. О. Белоусова, В. В. Озінковський // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С.42–45.
4. Галахин К. А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К. А. Галахин, Е. Г. Курик. – К.: Книга Плюс, 2000. – 176 с.
5. Гриценко П. О. Диагностика та прогноз перебігу плоскоклітинних раків гортані: імуноморфологічні аспекти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.02 « Патологічна анатомія» / П. О. Гриценко – Дніпропетровськ, 2007. – 20 с.
6. Дейчман Г. И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток in vivo: приобретение механизмов защиты / Г. И. Дейчман // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 92–111.
7. Имянитов Е. Н. Современные представления о злокачественной трансформации / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон // Практическая онкология. – 2006. – Т. 6, № 1. – С.7–12.
8. Казанцева И. А. Патология митоза в опухолях человека / Казанцева И. А. – М.: Медицина, 1981. – 260 с.
9. Количественная гистеростереометрия злокачественных новообразований пищеварительного канала в оценке эффективности противоопухолевой терапии / К. А. Галахин, В. А. Черный, О. Г. Юринов [и др.] // Экспериментальная онкология. – 2000. – Т. 22. – С. 598.
10. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С.5–33.
11. Краевский Н. А. Патоморфоз опухолей / Н. А. Краевский // Архив патологии. – 1980. – № 8. – С. 3–8.
12. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г. А. Лавникова // Вест. АМН СССР. – 1976. – № 6. – С. 13–19.

13. Лушников Е. Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Лушников Е. Ф. – М.: Медицина, 1977. – 328 с.
14. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
15. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей в 2-х томах. [4-е изд., перераб.] / Под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т.1. – 560 с.
16. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 456 с.
17. Троян В. И. Современные аспекты лучевого патоморфоза рака гортани / В. И. Троян // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2005. – № 2. – С. 58–66.
18. Ушаков В. С. Рак гортани: современные возможности и перспективы / В. С. Ушаков, С. В. Иванов // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 56–60.
19. Фильченков А. А. Апоптоз и рак / А. А. Фильченков, Р. С. Стойка. – К.: Морион, 1999. – 184 с.
20. Чубенко В. А. Перспективные методы лечения злокачественных новообразований / В. А. Чубенко // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 228–234.
21. Чумаков П. М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П. М. Чумаков // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 34–47.
22. Benard J. TP53 family members and human cancers / J. Benard, S. Douc-Rasy, J. C. Ahomadegbe // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 182–191.
23. Cell kinetics and tumor regression during radiotherapy in head and neck squamous-cell carcinomas / R. Corvo, W. Giaretti, E. Geido [et al.] // International journal of cancer. – 1996. – Vol. 68, № 2. – P. 151–155.
24. Condon L. Overexpression of Bcl-2 in squamous cell carcinoma of the larynx: A marker of radioresistance / L. Condon, J. Ashman, S. Ell // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 100, № 4. – P. 472–475.
25. Evan G. I. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer / G. I. Evan, K. N. Vousden // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 342–348.
26. Garden A. S., Morrison W. H., Ang K. K. Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. – In: Clinical radiation oncology / Ed. L. L. Gunderson, J. E. Tepper. – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 485–503.
27. Gleich L. L. Molecular genetics of head and neck cancer / L. L. Gleich, F. N. Salamone // Cancer Control. – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 369–378.
28. Hengartner M. O. The biochemistry of apoptosis / M. O. Hengartner // Nature. – 2002. – Vol. 407. – P. 770–776.
29. Implications of p53 over-expression in the outcome with radiation in head and neck cancers / P. Lal, L. Pal, S. Kumar [et al.] // J. Can. Res. Ther. – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 1–22.
30. Kinzler K. W. Gatekeepers and caretakers / K. W. Kinzler, B. Vogelstein // Nature. – 1997. – Vol. 386. – P. 761–763.
31. Laramore G. E., Coltrera M. D., Karen J. H. Tumors of Head and Neck. – In: Clinical Oncology [8-th ed.] / Ed. Ph. Rubin. – Philadelphia : W.B. Saunders company, 2001. – P. 405–461.
32. P53, p16 and cyclin D1: molecular determinants of radiotherapy treatment response in oral carcinoma / R. Jayasurya, G. Francis, S. Kannan [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 109. – P. 710–716.
33. Prognostic significance of expression of p53, bcl-2 and bax in squamous epithelial carcinoma of the larynx – a multivariate analysis / M. Jackel, L. Sellmann, S. Youssef [et al.] // HNO. – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 204–211.
34. Protein expression of p53 and Bcl-2 has a strong correlation with radiation resistance of laryngeal squamous cell carcinoma but does not predict the radiation failure before treatment / T. Ogawa, K. Shiga, M. Tateda [et al.] // Oncology Reports. – 2003. – Vol. 10. – P. 1461–1466.
35. Radiotherapy in laryngeal carcinoma: Can a panel of 13 markers predict response? / M. A. Wildeman, J. H. Gibcus, M. Hauptmann [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 316–319.
36. Rubin Ph., Williams J. P. Principles of Radiation Oncology and Cancer Radiotherapy. – In: Clinical Oncology [8-th ed.] / Ed. Ph. Rubin. – Philadelphia : W.B. Saunders company, 2001. – P. 99–125.
37. Soussi T. Significance of p53 mutations in human cancer: a critical analysis of mutations at CpG dinucleotides / T. Soussi, C. Beroud // Hum. Mutat. – 2003. – Vol. 21. – P. 192–200.
38. Spontaneous apoptosis and the expression of p53 and bcl-2 family proteins in locally advanced head and neck cancer / M. Hotz, J. Bosq, P. Zbaeren [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999. – Vol. 125, № 4. – P. 417–422.
39. Vogelstein B. Cancer genes and the pathways they control / B. Vogelstein, K.W. Kinzler // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 789–799.
40. Woods D. B. Regulation of p53 function / D. B. Woods, K. H. Vousden // Exp. Cell Res. – 2001. – Vol. 264. – P. 56–66.

Summary

MECHANISMS OF THERAPEUTIC PATHOMORPHISM BY IRRADIATION OF SQUAMOUS CELL LARYNX CANCER Gasyuk Y.A.

Key words: ray pathomorphosis, squamous cell carcinoma of larynx, apoptosis.

The review provides the analysis of literary sources devoted to radial pathomorphosis of squamous cell larynx cancer. Qualitative and quantitative indices which determine the regression of tumor, as well as the classifications in regard to the degree of radial pathomorphosis, have been observed. It has been demonstrated that successful regression of malignant tumor under the influence of irradiation is effected due to violation of neoplastic cells reproduction processes, direct destruction of a few cells (the most radiosensitive ones) and also compensatory reactions on the part of sound tissues. According to the information from the reviewed scientific literature, irradiation damages DNA which causes induction of apoptosis and destruction of neoplastic cell. Apoptosis is regulated by the gene p53 which stops the cellular cycle and concurrently starts the processes of DNA regeneration. When the reparation is impossible, antioncogene p53 induces the apoptosis of a cell. However, a mutative type of gene p53 with inactive oncosuppressive function predominantly reveals itself in malignant tumors. In this connection, high level of expression of gene p53 is indicative of their radioresistance. The review also provides the data as to the role of some other molecular markers which regulate the apoptosis of neoplastic cells, as well as the connection between the level of spontaneous and radiation-induced apoptosis in malignant tumors. Thus, the performed analytical review of scientific literature displays that there exist perspective research methods for radial pathomorphosis of malignant tumors in modern oncomorphology. These methods will allow to optimize the irradiation modes of squamous cell larynx carcinoma.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 15.02.2011 р.