

Возможности терапии плоскоклеточного рака головы и шеи в зависимости от молекулярных особенностей опухоли (обзор литературы)

А.И. Стукань¹, Р.А. Мурашко², В.Н. Бодня¹, О.Ю. Чухрай², Е.В. Дулина²

¹Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350029 Краснодар, ул. Российская, 140;

²ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) неизменно занимает 6-е место в мире в структуре смертности от злокачественных заболеваний, несмотря на достигнутый прогресс в химио- и лучевой терапии и хирургии. Разделение ПРГШ на 2 большие группы с различными показателями выживаемости — это значимое достижение последних десятилетий в исследовании канцерогенеза и лечении рака головы и шеи. Предположительно, в 45–90 % случаев орофарингеальная плоскоклеточная карцинома ассоциирована с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Исходя из данных недавно проведенного полногеномного секвенирования образцов опухоли ПРГШ установлены новые принципы в лечении этого тяжелого заболевания, которые помогут расширить возможности и улучшить результаты традиционных методов терапии. В исследовании установлено, что инактивирующие мутации гена p53 являются триггерным генетическим дефектом, запускающим процесс канцерогенеза. Основная часть опухолей имеет мутации, ведущие к потере функции гена-супрессора p53. Данные секвенирования разграничивают ВПЧ-позитивные и ВПЧ-негативные группы опухолей с абсолютно различным профилем мутаций. При внедрении новых подходов к лечению необходимо учитывать наличие внутриопухолевой гетерогенности. В статье представлен обзор публикаций с 1989 по 2014 г.

В обзоре кратко изложены молекулярные пути канцерогенеза при ПРГШ с учетом генетических и биохимических особенностей и акцентом на значимые научные разработки, а также указаны достижения полногеномного секвенирования при ПРГШ и недавние исследования в области новых терапевтических подходов. Процесс канцерогенеза при ПРГШ зачастую инициируется супрессорами опухолевого роста. При этом разработка таргетных препаратов весьма затруднительна. Таргетная терапия путей супрессии опухолевого роста — это значительно более сложная задача, нежели ингибирование онкогенных сигналов, поскольку требуется реактивация генов-супрессоров опухолевого роста или их функций в отличие от обычного химического и биологического блокирования. Плохие показатели выживаемости при ПРГШ ввиду небольшого размера рецидивной опухоли, скрытого роста и прогрессии, локализации в различных анатомических областях выявляют необходимость в разработке новых подходов к лечению этого грозного заболевания.

Цель исследования — проанализировать молекулярные особенности опухолей головы и шеи и выявить возможности для персонализированного подхода к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, полногеномное секвенирование, вирус папилломы человека 16-го типа, мутации супрессоров опухолевого роста, таргетная терапия, пути дифференцировки ПРГШ

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-66-73

Treatment of head and neck squamous cell carcinoma according on the specific molecular features of the tumor (a literature review)

A.I. Stukan', R.A. Murashko², V.N. Bodnya¹, O. Yu. Chukhray², E.V. Dulina²

¹Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 140 Rossiyskaya St., Krasnodar, 350029, Russia;

²Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

Despite the achieved progress in radiotherapy, chemotherapy, and surgery, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) still remains the sixth most common cause of death from cancer worldwide. The division of HNSCC into 2 large groups with different survival rates is a significant achievement made during the last decades in cancer research and treatment of head and neck cancer. In 45 % – 90 % of cases, oropharyngeal squamous cell carcinoma is presumably associated with human papillomavirus (HPV). A recent whole-exome sequencing study on HNSCC helped to develop new principles of treatment that will allow to increase the effectiveness of conventional therapy. The study demonstrated that inactivating mutations in the p53 gene trigger carcinogenesis. The majority of tumors have such mutations that inactivate the p53 tumor suppressor gene. According to the results of sequencing, HPV-positive and HPV-negative tumors have completely

different mutation profiles. Intratumoral heterogeneity should be taken into account when implementing new treatment approaches. We present an overview of studies published between 1989 and 2014.

Current review briefly describes molecular mechanisms of carcinogenesis in HNSCC in the light of genetic and biochemical features of the tumor, paying particular attention to the most significant scientific achievements in this field. Moreover, we outline the advancements of whole-exome sequencing in HNSCC and give an overview of recent studies devoted to new therapeutic approaches. The process of carcinogenesis in HNSCC is often initiated by tumor suppressors. In this case, the development of target-based drugs is problematic. Target therapy focused on the ways of tumor growth suppression is a much more serious challenge than inhibition of oncogenic signals, because it requires reactivation of tumor suppressors and restoration of their functions, which is more difficult than conventional chemical and biological blockage. Poor survival of patients with HNSCC, which is usually associated with a small size of recurrent tumors, their latent growth, and localization in various anatomical areas, shows that there is an urgent need for developing new therapeutic approaches for the disease.

The study was aimed to analyze specific molecular features of head and neck tumors and to explore the opportunities of providing personalized care for these patients.

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, whole-exome sequencing, human papillomavirus type 16, mutations in tumor suppressors, target therapy, ways of HNSCC differentiation

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) неизменно занимает 6-е место в мире в структуре смертности от злокачественных заболеваний, несмотря на достижения современной онкологии. Ежегодно этот диагноз устанавливается 600 тыс. пациентов [1, 2]. ПРГШ возникает из слизистого эпителия ротовой полости, ротоглотки, гортани, гортаноглотки [3]. Выбор тактики лечения зачастую основан на локализации опухоли, стадии по классификации TNM и возможных побочных эффектах лечения. Ранние стадии ПРГШ подлежат хирургическому лечению в случае операбельности либо облучению по радикальной программе. При распространенных формах применяется комплексный подход с привлечением хирурга, радиолога и/или химиотерапевта [4].

ПРГШ может быть разделен на 2 группы — рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ): ВПЧ-положительный, и ВПЧ-отрицательный рак [5]. ВПЧ-отрицательные опухоли возникают при воздействии химических канцерогенов. Патогенез ВПЧ-положительного ПРГШ связан с воздействием вирусных белков ВПЧ E6 и E7. На сегодняшний день наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВПЧ-положительным ПРГШ. Вероятно, в будущем вакцины против ВПЧ повлияют на распространенность ВПЧ-положительного ПРГШ.

Предположительно, в 45–90 % случаев орофарингеальная плоскоклеточная карцинома является ВПЧ-положительной, при этом в 90 % случаев присутствует ВПЧ 16-го типа [6, 7]. Разделение ПРГШ на 2 большие группы с различными показателями выживаемости стало значимым достижением последних десятилетий в исследовании канцерогенеза и лечении рака головы и шеи.

Вероятно, снижение влияния побочных эффектов лечения на показатели смертности и тенденция к улучшению показателей выживаемости при ПРГШ связаны с увеличением заболеваемости ВПЧ-положительным

ПРГШ, но не с достижениями в области клинической медицины. Неудачи в лечении ПРГШ объясняются развитием резистентности опухолевых клеток к неоадьювантной или адьювантной химиолучевой терапии и нерадикальностью оперативного лечения.

Все больше исследований проводится с целью выявления молекулярных путей канцерогенеза при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ). Серьезный интерес вызывают результаты полногеномного секвенирования этих опухолей. Обсуждаются новые модели терапии ПРГШ с учетом генетических и биохимических особенностей и акцентом на значимые научные разработки.

Инициация канцерогенеза при плоскоклеточном раке головы и шеи

Наиболее значимым супрессором опухолевого роста является ген *p53*, выраженные повреждения которого наблюдаются во многих опухолях человека [8]. В 2/3 случаев встречаются мутации в 5–8-х экзонах гена [9, 10]. Мутации *p53* приводят к нарушению регуляции клеточного цикла и мониторинга генетической стабильности. Это ведет к неконтролируемой пролиферации, нарушению апоптоза и репарации ДНК. Вирусный онкоген *E6* приводит к разрушению гена *p53*. Клинически функциональные нарушения *p53* вызывают резистентность к облучению и платиновой химиотерапевтической комбинации [11].

Регуляция клеточного цикла при ВПЧ-положительном ПРГШ нарушается вследствие множественных изменений в проверочных точках клеточного цикла. Полногеномное секвенирование подтвердило этот факт на клеточных культурах и моделях *in vitro*. Для ПРГШ характерны мутации гена *p53* с потерей функции. В исследовании установлено, что из 74 образцов опухоли в 63 % случаев выявлены мутации и делеции в гене *p53* [12]. При генетическом анализе 279 образцов опухоли ПРГШ (The Cancer Genome Atlas) мутации *p53* выявлены в 84 % случаев ВПЧ-отрицательных опухолей. Только

3 % (1 из 36) ВПЧ-позитивных опухолей имели мутации *p53*. Также инактивирующие мутации регулятора клеточного цикла *CDKN2A* обнаружены в 58 % случаев ВПЧ-негативных опухолей [13]. В итоге полноэкзомное секвенирование продемонстрировало частую потерю функции *p53* и инактивацию *CDKN2A* при ПРГШ, ассоциированном с курением и употреблением алкоголя. Можно предположить, что необходим поиск путей реактивации или замены регуляторов клеточного цикла. Новые возможности в этом случае открывают аденовирусная генная терапия, вызывающая химическую активацию мутированных генов, и использование антагонистов эндогенных ингибиторов *p53*. Доклинические и клинические испытания демонстрируют различные результаты [14]. Эти стратегии лимитированы в таргетировании генов-супрессоров опухолевого роста из-за проблем с фармакокинетикой терапевтического агента, специфичностью в отношении мишени и негативного общественного мнения относительно метода генной терапии.

Повреждение путей дифференцировки вследствие утраты функции сигнального каскада *TGFβR/SMAD* может привести к трансформации эпителия слизистой дыхательного тракта в плоскоклеточную карциному. Это происходит в результате нарушения функции супрессоров опухолевого роста. Обнаружены мутации, приводящие к потере функции генов *TGFβR2*, *SMAD2* и *SMAD4* [15]. Имеются данные по изучению патогенеза плоскоклеточного рака кожи, где предполагается двойная роль *TGFβ* в канцерогенезе. Изначально *TGFβ* выступает как опухолевый супрессор, препятствуя трансформации эпителия в плоскоклеточную карциному. Затем он запускает эпителиально-мезенхимальный переход и приводит к метастазированию опухоли [16]. Данные исследований на животных подтверждают эту сигнальную дихотомию.

При проведении полноэкзомного секвенирования сопоставление мутаций в подгруппах по анатомическим областям выявило уникальные мутации в *TGFβR2* при опухолях ротовой полости [13]. Ингибиторы *TGFβ* на сегодняшний момент проходят фазу клинических испытаний в лечении немелкоклеточного рака легких, колоректального рака и рака простаты [17]. Ингибирование этого пути дифференцировки при ПРГШ может служить перспективным терапевтическим направлением.

Данные секвенирования также указывают на мутации, приводящие к потере функции в дополнительном пути дифференцировки ПРГШ, определяя новые значимые мишени для таргетной терапии. Мутации, вызывающие потерю функции *NOTCH1*, к примеру, обнаружены в 11–19 % опухолей. В 11–14 % случаев опухоли имели мутации *NOTCH2* или *NOTCH3*. Что примечательно, эти же опухоли имели мутации в генах, ассоциированных с дифференцировкой, —

IRF6 и *TP63*. Дополнительные мутации идентифицированы в менее изученных генах *SYNE1* и *SYNE2*, которые контролируют ядерную полярность, и в *RIMS2* и *PCLO*, которые регулируют чувствительность к кальцию на заключительных этапах дифференцировки плоскоклеточного эпителия. Таким образом, нарушение программ, запускающих клеточную дифференцировку, представляется значимым звеном в канцерогенезе ПРГШ. К тому же ингибирование активации *NOTCH* ассоциировано с повышенным риском плоскоклеточного рака кожи [18]. Эти данные говорят о том, что пути дифференцировки могут быть главным субстратом канцерогенеза.

Идентифицированы другие пути супрессии опухолевого роста — мутации гена *FAT1*, чья роль хорошо описана в аберрантном сигнальном пути *Wnt*. Ген мутирован в 12–23 % случаев [12,13]. Предыдущие исследования показали, что *FAT1* кодирует кадгерин-связанный белок, который подавляет ядерную локализацию β -катенина и таким образом ингибирует пролиферацию [19]. В дополнение к этому *FAT1*, возможно, регулирует клеточную миграцию и инвазивность [20]. Таким образом, при мутации *FAT1* могут происходить множественные события, приводящие к развитию ПРГШ. Дополнительно обнаружены мутации и делеции в генах, связанных с апоптозом (*CASP8*, *DDX3X*), гистоновыми метилтрансферазами (*PRDM9*, *EZH2*, *NSD1*) и *Ajuba* (белок centrosомы, регулирующий клеточное деление.) Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для биологической характеристики механизмов и путей влияния этих мутаций на канцерогенез [12, 13]. Идентификация этих мутаций выявляет главенствующую роль путей супрессии опухолевого роста в патогенезе ПРГШ.

Таргетная терапия путей супрессии опухолевого роста — это значительно более сложная задача, нежели ингибирование онкогенных сигналов, поскольку требуется реактивация генов-супрессоров опухолевого роста или их функций в отличие от обычного химического и биологического блокирования. В этом контексте концепция синтетической летальности может оказаться полезной в расширении терапевтических возможностей. Потеря функции гена супрессии опухолевого роста может дать возможность для блокирования 2-го гена или пути, чего не наблюдается в норме. Синтетическая летальность обозначает тот факт, что ингибирование 2 генов летально, а 1 гена — нет. Интерес представляет установление паттерна синтетической летальности неактивных генов как супрессоров опухолевого роста в целях идентификации новых терапевтических мишеней [21]. Недавно разработано направление для идентификации широкого спектра возможных участников процесса синтетической летальности с возможностью выявления паттернов синтетической летальности онкогенов и супрессоров

опухолевого роста. Этот подход будет использован для выполнения обобщенного анализа комбинаций синтетической летальности, что позволит установить гены-мишени для лекарственной терапии [22].

Хотя клеточные механизмы защиты от повреждения обеспечивают защиту генетической стабильности, многие злокачественные опухоли имеют дефекты механизмов репарации ДНК. К примеру, мутации генов репарации *MSH2* или *MLH1* приводят к синтетической летальности в комбинации с ингибиторами ДНК-полимераз ввиду накопления двойного повреждения нитей ДНК [23]. Действительно, метотрексат индуцирует повреждение ДНК в *MSH2*-мутантных клетках в сравнении с диким типом, что является основанием для проведения клинического испытания метотрексата у больных колоректальным раком с дефицитом *MSH2* [24].

Клетки с потерей функции *p53*, которые мутированы в 72 % случаев ПРГШ, могут также служить мишенью для лекарственной терапии [13]. Это важно учитывать в контексте реализации синтетической летальности. Раковые клетки с потерей функции *p53* утрачивают нормальный механизм *p53*-зависимой остановки клеточного цикла в фазе G1-S и становятся зависимыми от блокирования в точке G2-M, где происходит репарация ДНК и возможно выживание клетки. Поэтому таргетирование проверочных белков фазы G2-M может привести к нарушению фазы митоза и к синтетической летальности клеток с потерей функции *p53*. К примеру, ингибирование стрессовой р38-митоген-активированной протеинкиназы *MAPKAP kinase 2 (MK2)*, *ATM*, *SGK2* или *PAK3* может увеличить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии (*MK2*, *ATM*) и привести к аутофагии (*SGK2*) или апоптозу (*PAK3*) [25]. Недавний анализ данных идентифицировал несколько генов киназ, кандидатов на роли партнеров в реализации механизма синтетической летальности при мутации, — *polo-подобную киназу 1*, *циклинзависимую киназу 1* и *aurora-киназу A* [26].

Возможности таргетной терапии при мутациях онкогенов

Мутации онкогенов нехарактерны для опухолей ПРГШ, что ограничивает потенциал таргетных препаратов. В исследованиях *in vitro* установлена роль сигнального пути эпидермального фактора роста при ПРГШ, но секвенирование выявило, что лишь 6 % ВПЧ-негативного и 15 % ВПЧ-позитивного ПРГШ имеют мутации или амплификации гена *EGFR* [13]. *EGFR* — это трансмембранный тирозинкиназный рецептор семейства HER/erbB-протеинов, которые действуют на *Ras*- и *PI3K*-сигнальный путь. При секвенировании установлено, что гиперэкспрессия *EGFR* при ПРГШ наблюдается из-за амплификации гена и увеличения числа копий гена, но не ввиду активирующих мутаций [27]. Поскольку для ПРГШ характерна мини-

мальная зависимость от сигнала *EGFR*-пути, неудивительно, что ингибиторы *EGFR* не слишком успешно применяются у этой категории пациентов. Гиперэкспрессия *EGFR* является предиктором плохого клинического прогноза и резистентности к лучевой терапии. В исследованиях установлено увеличение показателей общей выживаемости при применении цетуксимаба, моноклонального антитела против *EGFR*, в комбинации с лучевой терапией или химиотерапией. Тем не менее ответ на цетуксимаб не коррелирует со степенью гиперэкспрессии, и как агент для монотерапии он показывает неутешительные результаты (частота ответа 6–13 %) [26].

Онкологическая группа по лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group) недавно завершила исследование III фазы, в которой определялась эффективность цетуксимаба у пациентов с ПРГШ III или IV стадии, которые получали химиолучевое лечение (увеличенная доза облучения и цисплатин) [28]. В этой группе не наблюдалось различий в исходах у пациентов (смертность, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота локорегионарного рецидива, отдаленное метастазирование) в сравнении с группой, где к терапии был добавлен цетуксимаб. Это может быть связано с возможной активацией других механизмов выживания при ингибировании *EGFR* [12, 13]. Несмотря на значимый интерес к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* в лечении ПРГШ, эти агенты имеют ограниченное влияние на клиническое течение заболевания у большинства больных ПРГШ.

Исключение в таргетной терапии составляют активирующие мутации *Ras* или *PI3K*, которые часто наблюдаются у больных ВПЧ-позитивным раком. В этом случае таргетная терапия может свести к минимуму применение химиолучевого лечения. *PI3K*-сигнальный путь зачастую поврежден при ПРГШ по нескольким механизмам: мутации *PTEN*, приводящие к потере функции, что инактивирует *PI3K* (40 % ПРГШ), и активирующие мутации *PI3KCA* (6–11 % ПРГШ). Сигнал *Ras* может взаимодействовать с активированной киназой *PI3K* или проявляться независимо в развитии ПРГШ, который зачастую ассоциирован с мутациями *HRAS*, особенно у курящих больных ПРГШ [25]. Как и *PI3K*, мутации *HRAS* ассоциированы с ВПЧ-позитивными опухолями [29]. Амплификации или мутации гена *PI3K* выявлены у 56 % ВПЧ-позитивного ПРГШ и в 34 % случаев ВПЧ-негативных опухолей [13]. Активирующие мутации *HRAS* также описаны в 5–8 % опухолей ПРГШ. Ведутся исследования низкомолекулярных ингибиторов *PI3K*.

Молекулярные различия ВПЧ-позитивного и ВПЧ-негативного плоскоклеточного рака головы и шеи

В последнее десятилетие стало очевидно, что ВПЧ-позитивный и ВПЧ-негативный ПРГШ — это

различные опухоли по этиологии, демографии, патогенезу и клиническим исходам. Известно, что ВПЧ-негативный рак вызван традиционными факторами риска — курением и употреблением алкоголя. При этом канцерогенез основан на множественных эпигенетических и генетических повреждениях. Эти изменения случаются в клетках-предшественниках, а дополнительные повреждения способствуют переходу в инвазивный рак. Этот феномен, известный как очаговый канцерогенез, указывает на то, что влияние алкоголя и табака на эпителий дыхательных путей приводит к развитию генетически измененных очагов, где дополнительные мутации могут вызвать его трансформацию. Установлено, что у 11,2 % больных ПРГШ, кроме первичного очага, имеется и вторая опухоль [25]. Напротив, появление ВПЧ-положительной опухоли вызывается ВПЧ-инфекцией, в основном 16-го типа, путем интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина и активацией специфических молекулярных регуляторов, таких как p16 (INK4A) и вирусные протеины E6 и E7. Трансфекция p16-INK4A аденовируса продемонстрировала редукцию пролиферативной активности клеточных линий ПРГШ на 96 %, и в исследованиях *in vivo* на мышах показано значительное замедление роста ксенографтов опухоли [30].

Недавние исследования указывают на прогностическую роль экспрессии p16. Положительную p16-экспрессию при иммуногистохимическом исследовании рекомендовано устанавливать, если наблюдается ≥ 70 % клеток с цитоплазматическим и ядерным окрашиванием при ВПЧ-положительных опухолях [31]. Гиперэкспрессия p16 — это независимый фактор при стратификации риска ПРГШ [32]. Эпигенетическая регуляция p16 посредством гиперметилиции способна также играть важную роль в прогнозировании и показателях выживаемости. В основе различий клинических исходов по ВПЧ-статусу лежит множество биологических механизмов. Отсутствие очагов злокачественного перерождения уменьшает частоту локальных проявлений опухолей 2-й локализации. В то же время функционированием p53 может объясняться лучший ответ на химио- и лучевую терапию. Также есть данные, что опухолевым и иммунным взаимодействием объясняется лучший ответ ВПЧ-положительных опухолей. ВПЧ-положительность ассоциирована с лимфоцитарным ответом, а на животных моделях показано, что иммунокомпетентность — это необходимое условие для полного лизиса опухоли [26, 33].

Недавние генетические исследования ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных опухолей установили их различия на генетическом уровне. В сравнении с ВПЧ-негативными опухолями ВПЧ-положительный ПРГШ имеет меньшую частоту мутаций и изменение числа копий гена. Это указывает на меньшую генетическую

нестабильность у этой группы пациентов. При полноэкзомном секвенировании показано, что в ВПЧ-положительных опухолях редко встречаются мутации p53 и CDKN2A в отличие от ВПЧ-негативных опухолей, где обычно выявляются эти повреждения [12, 13]. Интересно, что в ВПЧ-положительных образованиях обнаруживаются делеции и мутации фактора 3, ассоциированного с TNF-рецептором (TRAF3), который вовлечен в противовирусный ответ в отношении вируса Эпштейна–Барр, ВПЧ и вируса иммунодефицита человека [13].

Внутриопухолевая гетерогенность

Многие опухоли достаточно гомогенны по клеточному составу, но ПРГШ характеризуется существенной внутриопухолевой гетерогенностью. Ранее в исследованиях по внутриопухолевой гетерогенности для ее выявления на молекулярном уровне использовали определение микросателлитного маркера различных очагов опухоли [34]. Эти находки были подтверждены методом двойной флуоресцентной гибридизации *in situ*, которым установили изменения ploidy ДНК и гетерогенность в 68 из 89 образцов опухолей [35]. Интересно, что гетерогенность более характерна для первичных опухолей в сравнении с метастатическими очагами.

Чтобы установить влияние внутриопухолевой генетической гетерогенности на клинический исход, в исследованиях предложены новые способы измерения генетической гетерогенности со сравнением первичных данных пациента. Баллы по методу оценки МАТН (mutant-allele tumor heterogeneity) рассчитаны для 74 опухолей ПРГШ с доступными данными секвенирования следующего поколения. Высокие баллы получены для 3 когорт пациентов с плохим прогнозом — в опухолях с инактивирующими мутациями, ВПЧ-негативных опухолях и ВПЧ-негативных опухолях злостных курильщиков. Высокие баллы по шкале МАТН коррелировали с уменьшением показателей общей выживаемости [36].

Биомаркеры плоскоклеточного рака головы и шеи

Плохие показатели выживаемости при ПРГШ ввиду небольшого размера рецидивной опухоли, скрытого роста и прогрессии, локализации в различных анатомических областях создают необходимость определения биомаркеров с целью улучшения результатов клинического наблюдения и ведения пациентов. Также это важно в свете ранней детекции прогрессии, предшествующей локорегиональному или отдаленному метастазированию. На данный момент не существует подходящего серологического или тканевого биомаркера для диагностики ПРГШ. Для этих целей в качестве потенциального кандидата предложена гиперметирированная циркулирующая опухолевая ДНК [25].

Роль микроРНК при плоскоклеточном раке головы и шеи

МикроРНК — это короткие некодирующие РНК, которые модулируют экспрессию генов. Их роль в развитии ПРГШ не до конца понятна. Появляются доказательства того, что дисрегуляция микроРНК вследствие генетических мутаций, эпигенетических изменений, модификаций в биогенезе, экспрессии поврежденного транскрипционного фактора или изменений в таргетных сайтах может приводить к прогрессии опухоли. В нескольких исследованиях установлены микроРНК при ПРГШ, которые представлены онкогенными транскриптами и супрессорами опухолевого роста [37]. К примеру, miR-130b гиперактивна при ПРГШ, что играет роль в эпителиально-мезенхимальном переходе [38, 39]. С другой стороны, нарушение регуляции miR-99 ведет к выживаемости клеток орофарингеальной плоскоклеточной карциномы через похожий сигнал сигнального пути *mTOR*, выполняющего функции супрессора опухолевого роста [40]. Также при ПРГШ имеются нарушения в структуре микроРНК семейства Let-7 [25].

Эпигенетические изменения и модификация гистонов при резистентности опухоли

Внимание исследователей также привлекают эпигенетические изменения, включая модификацию гистонов, как пусковой механизм канцерогенеза. Эпигенетические изменения позиционируются как основной механизм резистентности опухоли к химиотерапии, причем клетки-предшественники раковых клеток служат в качестве депо самообновляющихся клеток, лежащих в основе резистентности опухоли к лечению. Эпигенетические модификации могут позволить этим клеткам адаптироваться к режимам терапии без появления новых мутаций [41]. К примеру, установлено, что *NFκB* локализован в ядре при ПРГШ, где он модифицирует организацию хроматина путем влияния на ацетилирование гистона 3, конденсируя хроматин, и уменьшает чувствительность опухолевых клеток к хроматину [42]. Таким образом, лечение с использованием ингибиторов гистоновой деацетилазы повторяет эффект ингибирования *NFκB*, сенситизируя опухолевые клетки к химиопрепара-

там [41]. Интересно, что те же ингибиторы гистоновой деацетилазы требуются для поддержания предшественников опухолевых клеток в их состоянии [43]. Это указывает на то, что прогрессирование и рост ПРГШ значительным образом зависят от динамических изменений в организации хроматина через ацетилирование гистонов [44].

Заключение

Несмотря на успехи в понимании биологии опухолей головы и шеи, смертность от плоскоклеточного рака головы и шеи остается на высоком уровне. Расширение представлений о путях пролиферации, выживаемости и дифференцировки, выявление вируса папилломы человека (ВПЧ), в особенности в орофарингеальной области, и геномное секвенирование привели к углублению знаний онкологов о механизмах канцерогенеза плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Это послужило толчком к развитию персонализированной терапии в течение последних десятилетий. Теперь известно о 2 типах ПРГШ — ВПЧ-позитивном и ВПЧ-негативном. Новые данные полноэкзомного секвенирования позволили установить особенности биологии ПРГШ, указав на значимую роль супрессоров опухолевого роста в канцерогенезе. При этом онкогены значительно реже являются основным звеном патогенеза развития опухоли. Также выявлены новые мишени для таргетной терапии ПРГШ. Внутриопухолевая гетерогенность играет важную роль в генетических различиях, что вызывает резистентность к лечению. Секвенирование установило значимую роль нарушений регуляции дифференцировки в канцерогенезе опухолей головы и шеи. Естественно, эти изменения зависят от гистологической структуры опухоли. Таким образом, данные о патогенезе ПРГШ могут быть использованы для понимания развития плоскоклеточного рака других органов — шейки матки, легких, кожи и пищевода. Подбор таргетной терапии в зависимости от молекулярных особенностей и механизмов канцерогенеза ПРГШ позволит повысить эффективность терапии, увеличить показатели выживаемости, снизить количество побочных эффектов терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. Available at: http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Rothenberg S.M., Ellisen L.W. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Jnl of Clin Invest* 2012;122(6):1951–7. DOI: 10.1172/JCI59889. PMID: 22833868.
3. Machiels J.P., Lambrecht M., Hanin F.X. et al. Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000Prime Rep* 2014;6:44. DOI: 10.12703/P6-44. PMID: 24991421.
4. National Cancer Institute Head and Neck Cancer, 2014. Available at: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/patient/oropharyngeal-treatment-pdq#section/_48.
5. Bonilla-Vélez J., Mroz E.A., Hammon R.J. et al. Impact of human papillomavirus on oropharyngeal cancer biology and response to therapy: implications for treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 2013;46(4):521–43. DOI: 10.1016/j.otc.2013.04.009. PMID: 23910468.
6. Joseph A.W., D'Souza G. Epidemiology of human papillomavirus-related head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45(4):739–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. PMID: 20451455.
7. Marur S., D'Souza G., Westra W.H., Forastiere A.A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. PMID: 20451455.
8. Nigro J.M., Baker S.J., Preisinger A.C. et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989;342(6250):705–8. DOI: 10.1038/342705a0. PMID: 2531845.
9. Gasco M., Crook T. The p53 network in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2003;39(3):222–31. PMID: 12618194.
10. Somers K.D., Merrick M.A., Lopez M.E. et al. Frequent p53 mutations in head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52(21):5997–6000. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/52/21/5997>. PMID: 1394225.
11. Ohnishi K., Ota I., Takahashi A., Yane K. et al. Transfection of mutant p53 gene depresses X-ray-or CDDP-induced apoptosis in a human squamous cell carcinoma of the head and neck. *Apoptosis* 2002;7(4):367–72. PMID: 12101396.
12. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–60. PMID: 1394225.
13. Cancer Genome Atlas. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129. PMID: 25631445.
14. Tassone P., Old M., Teknos T.N. et al. p53-based therapeutics for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(8):733–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.447. PMID: 23623836.
15. Qiu W., Schonleben F., Li X. et al. Disruption of transforming growth factor beta-Smad signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma as evidenced by mutations of SMAD2 and SMAD4. *Cancer Lett* 2007;245(1–2):163–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.01.003. PMID: 16478646.
16. Han G., Lu S.L., Li A.G. et al. Distinct mechanisms of TGF-beta1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(7):1714–23. DOI: 10.1172/JCI24399. PMID: 15937546.
17. Nagaraj N.S., Datta P.K. Targeting the transforming growth factor-beta signaling pathway in human cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(1):77–91. DOI: 10.1517/13543780903382609. PMID: 20001556.
18. Doody R.S., Raman R., Farlow M. et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369(4):341–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1210951. PMID: 23883379.
19. Morris L.G., Kaufman A.M., Gong Y. et al. Recurrent somatic mutation of FAT1 in multiple human cancers leads to aberrant Wnt activation. *Nat Genet* 2013;45(3):253–61. DOI: 10.1038/ng.2538. PMID: 23354438.
20. Nishikawa Y., Miyazaki T., Nakashiro K. et al. Human FAT1 cadherin controls cell migration and invasion of oral squamous cell carcinoma through the localization of beta-catenin. *Oncol Rep* 2011;26(3):587–92. DOI: 10.3892/or.2011.1324. PMID: 21617878.
21. Jerby-Aron L., Pfetzer N., Waldman Y.Y. et al. Predicting cancer-specific vulnerability via data-driven detection of synthetic lethality. *Cell* 2014;158(5):1199–209. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.027. PMID: 25171417.
22. McLornan D.P., List A., Muftic G.J. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer. *N Engl J Med* 2014;371(18):1725–35. DOI: 10.1056/NEJMra1407390. PMID: 25354106.
23. Martin S.A., McCabe N., Mullarkey M. et al. DNA polymerases as potential therapeutic targets for cancers deficient in the DNA mismatch repair proteins MSH or MLH1. *Cancer Cell* 2010;17:235–48. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.046. PMID: 20227038.
24. Martin S.A., McCarthy A., Barber L.J. et al. Methotrexate induces oxidative DNA damage and is selectively lethal to tumour cells with defects in the DNA mismatch repair gene MSH2. *EMBO Mol Med* 2009;1:323–37. DOI: 10.1002/emmm.200900040.
25. Puram S.V., Rocco J.W. Molecular Aspects of Head and Neck Cancer Therapy/ Hematol Oncol Clin North Am 2015; 29(6): 971–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.07.003>. PMID: 20049736.
26. Wang X., Simon R. Identification of potential synthetic lethal genes to p53 using a computational biology approach. *BMC Med Genomics* 2013;6:30. DOI: 10.1186/1755-8794-6-30.
27. Kalyankrishna S., Grandis J.R. Epidermal growth factor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2666–72. DOI: 10.1186/1755-8794-6-30. PMID: 24025726.
28. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I., Nguyen-Tan P.F. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2940–50. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5633. PMID: 25154822.
29. Anderson J.A., Irish J.C., McLachlin C.M. et al. H-ras oncogene mutation and human papillomavirus infection in oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120(7):755–60. PMID: 7912510.
30. Rocco J.W., Li D., Liggett W.H. et al. p16INK4A adenovirus-mediated gene therapy for human head and neck squamous cell cancer. *Clin Cancer Res.* 1998;4(7):1697–704. PMID: 9676844.
31. Grønhøj Larsen C., Gyldenløve M., Jensen D.H. et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110(6):1587–94. DOI: 10.1038/bjc.2014.42. PMID: 24518594.
32. Lewis J.S., Jr. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*

- 2012;6(1):75–82. DOI: 10.1007/s12105-012-0369-0. PMID: 22782226.
33. Spanos W.C., Nowicki P., Lee D.W. et al. Immune response during therapy with cisplatin or radiation for human papillomavirus-related head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(11):1137–46. DOI: 10.1001/archoto.2009.159. PMID: 19917928.
34. el-Naggar A.K., Hurr K., Luna M.A. et al. Intratumoral genetic heterogeneity in primary head and neck squamous carcinoma using microsatellite markers. *Diagn Mol Pathol*. 1997;6(6):305–8. PMID: 9559289.
35. Götte K., Schäfer C., Riedel F. et al. Intratumoral genomic heterogeneity in primary head and neck cancer and corresponding metastases detected by dual-FISH. *Oncol Rep* 2004;11(1): 17–23. PMID: 14654897.
36. Mroz E.A., Tward A.D., Pickering C.R. et al. High intratumor genetic heterogeneity is related to worse outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2013;119(16):3034–42. DOI: 10.1002/cncr.28150. PMID: 23696076.
37. Sethi N., Wright A., Wood H. et al. MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2619–35. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.012. PMID: 25103455.
38. Cao P., Zhou L., Zhang J. et al. Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2013;35:720–8. DOI: 10.1002/hed.23011. PMID: 22605671.
39. Avissar M., Christensen B.C., Kelsey K.T. et al. MicroRNA expression ratio is predictive of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2850–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3131. PMID: 19351747.
40. Yan B., Fu Q., Lai L. et al. Downregulation of microRNA 99a in oral squamous cell carcinomas contributes to the growth and survival of oral cancer cells. *Mol Med Rep* 2012;6:675–81. DOI: 10.3892/mmr.2012.971. PMID: 22751686.
41. Le J.M., Squarize C.H., Castilho R.M. Histone modifications: Targeting head and neck cancer stem cells. *World J Stem Cells* 2014;6(5):511–25. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i5.511. PMID: 25426249.
42. Almeida L.O., Abrahao A.C., Rosselli-Murai L.K. et al. NFκB mediates cisplatin resistance through histone modifications in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *FEBS Open Bio* 2014;4:96–104. DOI: 10.1016/j.fob.2013.12.003. PMID: 24490130.
43. Giudice F.S., Pinto D.S., Jr., Nör J.E. et al. Inhibition of histone deacetylase impacts cancer stem cells and induces epithelial-mesenchyme transition of head and neck cancer. *PLoS One* 2013;8(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0058672. PMID: 23527004.
44. Haigentz M., Kim M., Sarta C. et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012;48(12):1281–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.05.024. PMID: 22748449.