

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК: 616.22–006.6–036–037–078.33

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗА И ТЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНИ

**О.Ю. Шилова, Л.Н. Уразова**

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: url@oncology.tomsk.ru*

Лидирующую позицию среди злокачественных опухолей головы и шеи занимают рак гортани и гортаноглотки. В настоящее время не существует четких молекулярно-генетических критериев оценки и маркеров риска, позволяющих проводить раннюю диагностику рака гортани и способных прогнозировать течение злокачественного процесса. Очевидна насущная потребность в принципиально новых подходах, во-первых, направленных на расширение методов ранней диагностики, во-вторых, на повышение их специфичности и чувствительности, а также поиск молекулярно-биологических и вирусно-генетических маркеров, позволяющих формировать группы лиц повышенного риска развития злокачественной патологии, проводить скрининг пациентов с предопухолевыми заболеваниями и способных с высокой точностью предсказать как вероятность развития, так и течение злокачественного процесса.

Ключевые слова: рак гортани, ранняя диагностика, прогноз, молекулярно-генетические методы.

### MOLECULAR-GENETIC METHODS OF LARYNGEAL CANCER PROGNOSIS

O.Yu. Shilova, L.N. Urazova

*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk  
5, Kooperativnyi Street, 634050-Tomsk, e-mail: url@oncology.tomsk.ru*

Laryngeal and laryngopharyngeal cancers are the most common malignancies among head and neck tumors. Currently, there are no distinctive molecular-genetic assessment criteria and markers for early detection and prognosis of laryngeal cancer. It is obvious that there is necessity in novel approaches directed to the search for molecular-biological and viral-genetic markers for forming groups at high risk for cancer development and screening patients with precancerous diseases as well as for predicting both the risk of cancer development and disease outcome.

Key words: laryngeal cancer, early cancer detection, prognosis, molecular-genetic methods.

Согласно концепции развития здравоохранения России, злокачественные новообразования относятся к группе наиболее социально значимых заболеваний, среди которых 5-е место занимают опухоли головы и шеи (ОГШ). Следует отметить, что основными органами поражения для ОГШ являются гортань и гортаноглотка. Причем лидирующие позиции занимают злокачественные опухоли гортани, составляющие 65–70 %, а в структуре общей онкологической заболеваемости – 2 %. Анализ темпов прироста рака гортани (РГ) показал тенденцию к увеличению его удельного веса в структуре онкологической патологии. Так, в России за последние 10 лет частота встречаемости РГ увеличилась на 20 %, а в 2008 г. данный показатель составил 6655 новых случаев, из которых 66 % – лица

трудоспособного возраста [2, 7]. Необходимо отметить, что эти показатели существенно превосходят уровень заболеваемости в странах Западной Европы и Северной Америки, где он колеблется от 0,8 до 8 % [6].

Важным фактором, влияющим на высокую частоту встречаемости РГ в популяции, является бессимптомное его течение, отмеченное у 35 % больных, около 70 % которых обращаются в специализированные учреждения с уже распространенным опухолевым процессом [6, 8]. Остаются неудовлетворительными и отдаленные результаты лечения этих пациентов, поскольку 5-летняя выживаемость при III стадии опухолевого процесса не превышает 50 %, при IV – 30 % [20]. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями показано, что мощными ин-

дукторами трансформации эпителия гортани являются курение и алкоголь [14, 24].

Однако в последние годы все большее внимание ученых привлекает вирусная теория канцерогенеза слизистой гортани, что связано с частым выявлением последовательностей генома и белков онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна-Барр (ВЭБ) как в патологически измененной, так и в морфологически нормальной слизистой оболочке гортани больных предопухолевыми заболеваниями и раком [5, 10, 23, 29, 33, 39, 48]. Так, согласно современным данным, 20–50 % опухолей головы и шеи ассоциировано с ВПЧ-инфекцией, с последующим развитием злокачественного процесса в 8–20 % случаев [1, 10, 25, 43, 49, 53, 54, 56]. Кроме того, такие веские аргументы, как повсеместная распространенность ВПЧ-инфекции (по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5–3 млн случаев инфицирования), различная частота обнаружения вируса среди больных и здоровых лиц, высокий онкогенный потенциал, а также специфичность в отношении эпителия респираторного тракта, позволяют говорить об актуальности проблемы ВПЧ-ассоциированных неоплазий гортани. Однако значимая, если не ведущая, роль в развитии РГ принадлежит таким гиперпластическим процессам, как папилломатоз гортани (ПГ) и хронический ларингит (ХГЛ), объединяемые термином «предраковые заболевания» (ПЗ). Так, в общей структуре воспалительных заболеваний ЛОР-органов на долю ХГЛ приходится 8–10 %, а частота встречаемости данной патологии в мире колеблется от 65 до 70 %, с последующей малигнизацией в 5–30 % случаев в сроки 10–15 лет [9].

Следует отметить, что на данный момент не определены параметры включения лиц в группу риска по развитию, а также система динамического контроля за группой больных с повышенным риском возникновения РГ. Отсутствуют и адекватные меры безопасности на предприятиях, чья деятельность связана с подверженностью сотрудников воздействию вредных летучих/мелкодисперсных потенциально канцерогенных веществ. Онкологическая служба не располагает арсеналом четких молекулярно-генетических критериев оценки

и диагностических/прогностических маркеров риска, позволяющих проводить раннюю диагностику рака гортани и способных прогнозировать течение злокачественного заболевания.

Таким образом, вышесказанное определяет актуальность исследований, направленных на расширение и повышение специфичности и чувствительности методов ранней диагностики рака гортани, т.е. скрининг лиц с предопухолевыми заболеваниями гортани и поиск молекулярно-биологических и вирусно-генетических маркеров, способных с высокой точностью предсказать как вероятность развития, так и течение злокачественного процесса.

Одним из перспективных направлений в создании панели маркеров риска развития РГ могут выступать события, наиболее часто регистрируемые на ранних этапах канцерогенеза, такие как амплификация, делеция, потеря гетерозиготности, а также полиморфизм некоторых генов, непосредственно участвующих в клеточном цикле или выступающих в роли регуляторов посттранскрипционных модификаторов их продуктов. Следует также разграничивать понятия «количество копий гена» и «уровень экспрессии», поскольку не во всех злокачественных опухолях гортани между ними наблюдается прямая взаимосвязь. Так, в 26 % клеточных линий, полученных из опухолей больных раком гортани и миндалин, отмечена амплификация генов, участвующих в регуляции клеточного цикла (CD109 и MY06, расположенных на 6 хромосоме, JAK 2 и CD274 – на 9 хромосоме, APIР и TRAF6 – на 11 хромосоме), но лишь в 9 % из них наблюдалась сверхэкспрессия указанных генов [21]. Согласно вышесказанному можно предположить непричастность изученных в работе генов к канцерогенезу эпителия гортани или их незначительный вклад в патогенез заболевания. В то же время группа финских ученых показала значимую ассоциацию между количеством копий генов и уровнем их экспрессии у больных РГ [31].

Явление амплификации генов характерно не только для доброкачественных опухолей гортани, но с высокой частотой регистрируется при предраковых состояниях и раке гортани, являясь, согласно данным некоторых ученых, предпочтительным маркером риска малигнизации

ции [15, 21]. В частности, J. Rodrigo et al. [50] при выборе маркера исхода заболевания остановились на амплификации генов контактина (CTTN) и циклина D1 (CCND1), картированных на 11 хромосоме. Авторы провели сравнение данного генетического нарушения в опухолевой ткани больных раком гортани и глотки, а также у пациентов с гипер- и диспластическими изменениями эпителия указанных локализаций. Было показано, что обнаруженная амплификация ассоциировала с клинико-морфологическими параметрами и исходом заболевания. Так, в случае с геном CTTN амплификация выступала в качестве независимого фактора прогноза безрецидивной выживаемости у больных на поздней стадии заболевания, с условием локализации опухолевого процесса в гортани, тогда как на расположенную в глотке опухоль этот феномен не распространялся, свидетельствуя, вероятно, об органоспецифичности данного генетического изменения. Амплификация второго гена, CCND1, была отмечена, наоборот, на ранней стадии канцерогенеза, при этом уровень экспрессии гена был увеличен у больных с умеренной степенью диспластического процесса. Однако изменение уровня экспрессии гена CTTN было характерно исключительно для дисплазии тяжелой степени, прогрессирующей в инвазивную карциному. Авторы, таким образом, предлагают использовать данный показатель в качестве биомаркера высокого риска рецидивирования РГ и его неблагоприятного исхода. Согласно полученным данным они предлагают использовать изменение уровня экспрессии гена CTTN в качестве биомаркера высокого риска рецидивирования РГ и его неблагоприятного исхода.

С целью поиска маркеров риска развития РГ проводится анализ потери гетерозиготности (ПГ) генов-регуляторов клеточного цикла и онкосупрессоров, делеция которых может инициировать процесс малигнизации. Группой ученых из Египта показано, что ПГ такими сайтами, как 3p, 3q, 5q12-23, 8p22-p238q, 11q13, в два раза чаще встречается у больных с развившимся злокачественным процессом, по сравнению с пациентами, опухоль которых носит доброкачественный характер [11]. Ученые из США зарегистрировали явление потери гетерозигот-

ности на 9, 18, 11 и 3-й хромосомах у больных с предопухолевыми заболеваниями гортани в 28, 10, 7 и 5 % случаев, соответственно, в то время как у больных с инвазивной карциномой гортани данное структурное нарушение генома было отмечено в большем проценте случаев – 72, 53, 47 и 35 % соответственно [22]. Кроме того, у больных раком гортани показана ассоциация ПГ с более распространенным опухолевым процессом и низкой степенью дифференцировки опухоли, т.е. с неблагоприятным прогнозом. Однако, несмотря на спектр изученных хромосом, в качестве маркера прогрессии заболевания авторы рекомендуют остановить свой выбор на потере гетерозиготности короткого (p) плеча 8 и 9 хромосомами [22]. Корейские коллеги по результатам своих исследований сделали заключение, согласно которому потеря гетерозиготности p21 сайта на 9 хромосоме достаточно широко распространена при метаплазии и дисплазии, а также в случаях инвазивной и метастатической карциномы гортани. Полученные результаты могут быть рассмотрены в качестве рекомендации для применения изученной ПГ в качестве маркера высокого риска прогрессии заболевания. В то же время ПГ региона p21.3-p22 на хромосоме 8 встречается преимущественно в инвазивных опухолях, не представляя собой прогностической ценности [58].

Кроме того, в качестве кандидатного маркера прогрессии доброкачественной опухоли гортани рассматривается явление микросателлитной нестабильности (МН), регистрируемое в 4–6 % случаев гиперплазии без атипии, в 11–17 % – легкой, в 10–26 % – умеренной и в 27 % случаев – высокой степени дисплазии и карциномы *in situ*, а также в 33–39 % – при развитии рака гортани. Однако вопрос о том, насколько подобные изменения генома специфичны для данной локализации и оправдано ли их использование в качестве маркеров риска, остается открытым [27, 28].

Важными в онкологии, в частности при изучении рака гортани, являются исследования, направленные на поиск маркеров, предсказывающих способность опухоли к инвазии и метастазированию, т.е. позволяющие с высокой точностью прогнозировать течение и исход заболевания. Подобные работы проводятся во всем мире, число их с каждым годом растет,

получены определенные результаты, однако и спектр изучаемых маркеров также увеличивается, что еще более затрудняет работу в этом направлении. На сегодняшний день не существует общепризнанного молекулярно-биологического маркера, позволяющего с высокой долей вероятности прогнозировать инвазию и метастазирование опухоли у больных РГ, за исключением, возможно, тканевых металлопротеиназ, которые являются индикаторами инвазии опухоли. Согласно данным R.M. Germani et al. (2009) [26], уровень экспрессии матриксной металлопротеиназы мембранного типа 1 (MT1-MMP) может быть рассмотрен в качестве кандидатного маркера для идентификации агрессивного фенотипа первичной опухоли ротовой полости, а также микрометастазов и инвазии. Однако оценка уровня экспрессии матриксной металлопротеиназы 26 (MMP-26) в опухолевой ткани может выступать и в качестве молекулярного маркера на этапе ранней диагностики широкого спектра злокачественных опухолей (область головы и шеи, прямая кишка, молочная железа, простата), обладающих инвазивной потенциальностью [60]. Группа ученых из Китая, проведя метаанализ данных относительно ассоциации полиморфизма матриксных металлопротеиназ с риском развития рака области головы и шеи, показала наличие такового для MMP2-1306 (C>T), MMP2-735 (C>T) и MMP7-181 (A>G), тогда как полиморфизм MMP9-1562 (C>T) не выступал в качестве фактора риска. При этом авторы не делают окончательных выводов, оставляя за собой право дальнейшего детального изучения вопроса о возможности применения изученных маркеров в клинической практике [47]. Повышенную экспрессию таких металлопротеиназ, как MMP-2 и -9, в опухолевой ткани по сравнению со здоровой отмечают многие ученые, что позволяет считать синтез данного фермента показателем злокачественности при плоскоклеточном раке области головы и шеи [16, 32, 40]. Е.В. Клишо с соавт. [3, 4] в своих исследованиях подтвердили результаты, полученные вышеперечисленными авторами, показав, что высокий уровень содержания MMP-9, но только в сыворотке крови является признаком плохого прогноза 2-летней выживаемости больных раком области головы и шеи.

Изучение уровня экспрессии NF-kB и митоген-активированной протеинкиназы в опухолевой и морфологически не измененной ткани больных злокачественными новообразованиями области головы и шеи показывает значительное повышение этого показателя в опухолевой ткани [12, 36, 37, 38, 55]. Кроме того, отмечена ассоциация уровня экспрессии изученных генов с целым рядом клинически значимых параметров, такими как лимфогенное метастазирование, стадия заболевания, а также общая выживаемость больных, у которых обнаружен данный феномен. Проведенный авторами регрессионный анализ подтвердил возможность использования повышенного уровня экспрессии NF-kB в качестве независимого фактора прогноза общей выживаемости больных раком гортани. В клинической онкологии достаточно широкое применение также нашла методика оценки уровня экспрессии генов ингибиторов циклин-зависимых киназ и циклинов, в частности А и Е, которые, по заключению ряда авторов, являются более информативными маркерами клеточной пролиферации, чем Ki-67 [41, 44, 18].

Среди больных раком области головы и шеи отмечается вариабельность и в уровне синтеза теломеразы и ингибитора циклин-зависимых киназ (p15(INK4b)). Теломеразную активность и делецию генов ингибиторов киназ регистрируют в 70 и 80 % случаев соответственно, на поздних стадиях заболевания, при опухолях с низкой степенью дифференцировки, высокой пролиферативной активностью клеток и высоким уровнем анеуплоидии, что может быть использовано для прогноза течения заболевания и выбора адекватной тактики лечения [52].

В качестве критерия предсказания ответа на терапию препаратами платины у больных плоскоклеточным раком головы и шеи важным и наиболее часто используемым тестом выступает оценка уровня экспрессии белка Vcl-2, относящегося к семейству антиапоптотических белков. Продемонстрирована ассоциация высокого эндогенного уровня экспрессии Vcl-2 с повышенной резистентностью к цисплатину [42]. Группа ученых из штата Мичиган в качестве маркеров чувствительности к терапии и оценки выживаемости у больных РГ выбрала изучение уровня экспрессии рецептора эпидермального

фактора роста (EGFR), белка-ингибитора циклина D1 (p16), Bcl-xL и p53 [34]. Было показано, что низкий уровень синтеза EGFR и высокий p16 являлись индикаторами адекватного ответа на органосохранную терапию и благоприятного исхода заболевания. В то же время высокий уровень EGFR в комплексе с низким уровнем синтеза белка p53/или высоким Bcl-xL ассоциировал с неблагоприятным исходом заболевания.

Интересны и мало изучены с позиции маркеров прогноза и исхода злокачественных заболеваний респираторного тракта, в частности рака гортани, miRNA, представляющие собой эндогенную некодирующую РНК, состоящую из 18–25 нуклеотидов, принимающую участие в посттранскрипционной генной регуляции [19, 51, 59]. У человека, согласно литературным данным, количество miRNA может превышать тысячу [57]. Известно, что одна молекула miRNA может контролировать экспрессию сотни генов [57]. Примечательно, что более 50 % генов, кодирующих miRNA, расположены вблизи онкоассоциированных регионов генома, в так называемых ломких сайтах, что объясняет причастность этих молекул к патогенезу онкологических заболеваний [61]. Так, miRNA-15 и 16 индуцируют апоптоз, активируя Bcl-2. Молекула miRNA, входящая в состав кластера miRNA-17-92, влияет на размер опухоли и выступает в роли онкогена под влиянием процесса трансляции mRNA E2F1 [19]. Экспериментально показано, что инактивация miRNA коррелирует с основными клиническими параметрами (степень дифференцировки опухоли и исход заболевания), характеризующими злокачественные опухоли различной локализации. С. Ortholan et al. (2009) [36], изучив опухолевую ткань, полученную от больных раком легкого, обнаружили 45 aberrantly экспрессированных miRNA [46]. В эксперименте показана корреляция между экспрессией miRNA и эффектом, оказываемым этой молекулой на онкогены, канцерогенез и пролиферацию опухолевых клеток. Кластер miRNA (miR)-17-92, известен как онкоген, однако miRNA let-7 репрессирует ген Ras, а miR-15a/-16-1 – ген Bcl-2, проявляя себя в данном случае в качестве опухолевого супрессора. На основании полученных результатов авторы делают заключение, что miRNA, проявляющие свойства как

онкогенов, так и опухолевых супрессоров, можно использовать в качестве маркера контроля за опухолевым процессом, а также модулятора при лечении злокачественной патологии. Известно также, что уровень экспрессии miRNA различается как в морфологически не измененной и опухолевой ткани, так и в опухолях различных локализаций, что может быть использовано для прогноза заболевания и предупреждения развития злокачественной опухоли. Таким образом, делают заключение авторы, miRNA является многообещающим и перспективным маркером диагностики и лечения рака [45].

Группой авторов во главе с G. Childs (2009) был изучен профиль экспрессии miRNA в нормальной и опухолевой ткани больных раком области головы и шеи. При этом установлено, что уровень экспрессии большинства молекул miRNA (miR-1, miR-133a, miR-205, let-7d) в первичном опухолевом очаге был снижен по сравнению с аналогичным показателем в нормальной ткани. Принимая во внимание, что, согласно литературным данным, в опухолях данной локализации наблюдается, как правило, сверхэкспрессия miRNA (например, hsa-miR-21), установленный факт показался авторам необычным [13, 30]. Для объяснения этого феномена были проведены ин- и мультивариантный анализы, показавшие наличие значимой связи между низким уровнем экспрессии hsa-miR-21 и локорегионарным рецидивированием, независимой от тяжести заболевания и проведенного лечения. Кроме того, низкий уровень экспрессии hsa-miR-205 и hsa-let-7d у этих больных значимо ассоциировал с низкой выживаемостью [17].

Отмечено также, что уровень экспрессии miRNA изменяется при различных физиологических и патологических процессах. Аберрантная экспрессия miRNA связана с развитием таких патологических состояний, как врожденные дефекты развития, нервные, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [35]. J. Ross et al. [51] рассматривают молекулы miRNA с позиции противораковой генной терапии, которая с помощью антисмысловых молекул будет оказывать ингибирующий эффект на активность miRNA.

Несмотря на столь разные взгляды и способы применения miRNA, на изучение уровня

экспрессии этих молекул возлагают большие надежды как в диагностике и прогнозе, так и в терапевтической стратегии злокачественных новообразований. Проведенный анализ литературы по поиску биомаркеров риска и прогноза рака гортани не позволяет сделать однозначных выводов относительно использования полученных данных в клинической практике. Одной из причин этого является отсутствие строго разработанных теоретических алгоритмов проведения скрининговых программ с точно установленным уровнем того или иного показателя, который может с высокой вероятностью свидетельствовать об инициации злокачественной патологии в организме. С помощью подобного показателя можно было не только обозначить четкую грань между предопухолевым заболеванием и опухолевым процессом, но и провести дифференциальную диагностику уже развившегося злокачественного заболевания. Поиск молекулярно-генетических маркеров канцерогенеза, обладающих клинической значимостью, должен четко соответствовать поставленным целям и задачам исследования и проводиться с учетом генетических особенностей организма, с привлечением пробандов обследуемого больного, поскольку гены предрасположенности к онкологической патологии могут передаваться по наследству. Предполагается, что новые, более информативные критерии ранней диагностики и прогнозирования течения РГ могут и должны разрабатываться на основе комплекса современных молекулярно-биологических, генетических, вирусологических методов исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова О.В., Щербак Л.Н., Савелов Н.А. и др. Папилломавирусная инфекция в предопухолевых и опухолевых образованиях гортани // Вестник оториноларингологии. 2004. Т. 1. С. 36–38.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002. 281 с.
3. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 62–71.
4. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии и прогнозе плоскоклеточных карцином головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 48–53.
5. Лялина Л.В., Вяткина Г.П., Петрова Т.Ф. и др. Проблемы эпидемиологической диагностики и профилактики злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями // Проблемы эпидемиологической диагностики и профилактики злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями. 2003. № 4 (4). С. 147–151.
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 480 с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации // Российский онкологический журнал. 2000. № 1. С. 5–12.
8. Чойнзонов Е.Л. Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта (эпидемиологические и иммунологические аспекты, оценка эффективности лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1995. 46 с.
9. Чумаков Ф.И., Розгачикова Т.А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита // Вестник оториноларингологии. 2002. № 2. С. 31–33.
10. Шилова О.Ю. Ассоциация рака гортани с вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр // Сибирский онкологический журнал. 2007. Прил. № 2. С. 126–127.
11. Abou-Elhamd K.E., Habib T.N. The role of chromosomal aberrations in premalignant and malignant lesions in head and neck squamous cell carcinoma // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2008. Vol. 265 (2). P. 203–207.
12. Allen C.T. Role of activated nuclear factor-kappaB in the pathogenesis and therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck // Head Neck. 2007. Vol. 29 (10). P. 712–717.
13. Anderson T.A., Zhang B., Pan X., Cobb G.P. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors // Dev. Biol. 2007. Vol. 302(1). P. 1–12.
14. Brennan J.A. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332 (11). P. 712–717.
15. Beckhardt R.N., Kiyokawa N., Xi L. et al. HER-2/neu oncogene characterization in head and neck squamous cell carcinoma // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995. Vol. 121(11). P. 1265–1270.
16. Bogusiewicz M., Stryjecka-Zimmer M., Szymanski M. et al. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in advanced laryngeal cancer // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol. 128 (1). P. 132–136.
17. Childs G., Fazzari M., Kung G. et al. Low-level expression of microRNAs let-7d and miR-205 are prognostic markers of head and neck squamous cell carcinoma // Am. J. Pathol. 2009. Vol. 174 (3). P. 736–745.
18. Child E.S., Hendrychová T., McCague K. et al. A cancer-derived mutation in the PSTAIRE helix of cyclin-dependent kinase 2 alters the stability of cyclin binding // Biochim. Biophys. Acta. 2010. Vol. 1803 (7). P. 858–864.
19. Cho W.C. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers // Mol. Cancer. 2007. Vol. 25. P. 6–60.
20. Ciardiello F., Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (11). P. 1160–1174.
21. Chung C.H. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression // Cancer Cell. 2004. Vol. 5 (5). P. 489–500.
22. El-Naggar A.K., Steck K., Batsakis J.G. Heterogeneity of the proliferative fraction and cyclin D1/CCND1 gene amplification in head and neck squamous cell carcinoma // Cytometry. 1995. Vol. 21 (1). P. 47–51.
23. Fakhry C., Gillison M.L. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (17). P. 2606–2611.
24. Gillison M.L. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers // Head Neck. 2007. Vol. 29 (8). P. 779–792.
25. Gillison M.L., D'Souza G., Westra W. et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100 (6). P. 407–420.
26. Germani R.M., Civantos F.J., Elgart G. et al. Molecular markers of micrometastasis in oral cavity carcinomas // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009. Vol. 141 (1). P. 52–58.

27. Guo T., Sun J.W., Lv Q.P., Li X.G. Allelic imbalance on chromosomes 3p, 9p and 17p in malignant progression of laryngeal mucosa // *J. Laryngol. Otol.* 2008. Vol. 122 (1). P. 72–77.
28. Ha P.K., Pilkington T.A., Westra W.H. et al. Progression of microsatellite instability from premalignant lesions to tumors of the head and neck // *Int. J. Cancer.* 2002. Vol. 102 (6). P. 615–617.
29. Herrero R. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95 (23). P. 1772–1783.
30. Israel A., Sharan R., Ruppin E. et al. Increased MicroRNA Activity in Human Cancers // *PLoS One.* 2009. Vol. 4 (6). E. 6045.
31. Järvinen A.K., Autio R., Kilpinen S. et al. High-resolution copy number and gene expression microarray analyses of head and neck squamous cell carcinoma cell lines of tongue and larynx // *Genes Chromosomes Cancer.* 2008. Vol. 47 (6). P. 500–509.
32. Karwata R., Shimada T., Maruyama S. et al. Enhanced production of matrix metalloproteinase-2 in human head and neck carcinomas is correlated with lymph node metastasis // *Acta Otolaryngol.* 2002. Vol. 122 (1). P. 101–106.
33. Klussmann J.P. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas // *Cancer.* 2001. Vol. 92 (11). P. 2875–2884.
34. Kumar B. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (19). P. 3128–3137.
35. Lee Y.S., Dutta A. MicroRNAs: small but potent oncogenes or tumor suppressors // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2006. Vol. 7 (6). P. 560–564.
36. Lee T.L. A signal network involving coactivated NF-kappaB and STAT3 and altered p53 modulates BAX/BCL-XL expression and promotes cell survival of head and neck squamous cell carcinomas // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 122 (9). P. 1987–1998.
37. Loercher A. Nuclear factor-kappaB is an important modulator of the altered gene expression profile and malignant phenotype in squamous cell carcinoma // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64 (18). P. 6511–6523.
38. Lothaire P. Molecular markers of head and neck squamous cell carcinoma: promising signs in need of prospective evaluation // *Head Neck.* 2006. Vol. 28 (3). P. 256–269.
39. Luo C.W., Roan C.H., Liu C.J. Human papillomaviruses in oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions detected by PCR-based gene-chip array // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007. Vol. 36 (2). P. 153–158.
40. Magary S.P., Ryan M.W., Tarnuzzer R.W., Kornberg L. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma; a quantitative analysis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000. Vol. 122 (5). P. 712–716.
41. McKenzie H.A., Fung C., Becker T.M. et al. Predicting functional significance of cancer-associated p16(INK4a) mutations in CDKN2A // *Hum. Mutat.* 2010. Vol. 31 (6). P. 692–701.
42. Michaud W.A., Nichols A.C., Mroz E.A. et al. Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15 (5). P. 1645–1654.
43. Mork J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (15). P. 1125–1131.
44. Muşat M., Morris D.G., Korbonits M., Grossman A.B. Cyclins and their related proteins in pituitary tumorigenesis // *Mol. Cell Endocrinol.* 2010. Vol. 27. P. 123–134.
45. Nelson K.M., Weiss G.J. MicroRNAs and cancer: past, present, and potential future // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 12. P. 3655–3660.
46. Ortholan C., Puissegur M.P., Ilie M., Barbry P. MicroRNAs and lung cancer: new oncogenes and tumor suppressors, new prognostic factors and potential therapeutic targets // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16 (9). P. 1047–1061.
47. Peng B., Cao L., Ma X. et al. Meta-analysis of association between matrix metalloproteinases 2, 7 and 9 promoter polymorphisms and cancer risk // *Mutagenesis.* 2010. № 5. P. 122–126.
48. Pisani P., Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990 // *Int. J. Cancer.* 1999. Vol. 83 (6). P. 870–873.
49. Ragin C.C., Modugno F., Gollin S.M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus // *J. Dent. Res.* 2007. Vol. 86 (2). P. 104–114.
50. Rodrigo J.P., Garcia-Carracedo D., Garcia L.A., Menendez S. Distinctive clinicopathological associations of amplification of the cortactin gene at 11q13 in head and neck squamous cell carcinomas // *J. Pathol.* 2009. Vol. 217 (4). P. 516–523.
51. Ross J.S., Carlson J.A., Brock G. MiRNA: the new gene silencer // *Am. J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 128 (5). P. 830–836.
52. Swellam M., El-Arab L.R., Adly A. Prognostic value of cell-cycle regulators and cellular biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma // *Clin. Biochem.* 2008. Vol. 41 (13). P. 1059–1066.
53. Thomas G.R., Nadiminti H., Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Exp. Pathol.* 2005. Vol. 86 (6). P. 347–363.
54. Tran N., Rose B.R., O'Brien C.J. Role of human papillomavirus in the etiology of head and neck cancer // *Head Neck.* 2007. Vol. 29 (1). P. 64–70.
55. Van Waes C. Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (4). P. 1076–1082.
56. Woods K.V. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas // *J. Oral Pathol. Med.* 1993. Vol. 22 (3). P. 101–108.
57. Wu W., Sun M., Zou G.M., Chen J. MicroRNA and cancer: Current status and prospective // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 120 (5). P. 953–960.
58. Yoo W.J., Cho S.H., Lee Y.S. et al. Loss of heterozygosity on chromosomes 3p,8p,9p and 17p in the progression of squamous cell carcinoma of the larynx // *J. Korean Med. Sci.* 2004. Vol. 19 (3). P. 345–351.
59. Yu Z., Li Z., Jolicoeur N., Zhang L. et al. Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers // *Nucleic Acids Res.* 2007. Vol. 35 (13). P. 4535–4541.
60. Zhao Y.G., Xiao A.Z., Ni J. et al. Expression of matrix metalloproteinase-26 in multiple human cancer tissues and smooth muscle cells // *Ai Zheng.* 2009. Vol. 28 (11). P. 1168–1175.
61. Zhang P.L. Overexpression of phosphorylated nuclear factor-kappa B in tonsillar squamous cell carcinoma and high-grade dysplasia is associated with poor prognosis // *Mol. Pathol.* 2005. Vol. 18 (7). P. 924–932.

Поступила 17.06.10