

Nowotwory regionu głowy i szyi stanowią 5-6% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Blisko 75% chorych diagnozowanych jest z zaawansowaną postacią choroby, a radioterapia lub chemioradioterapia są w większości przypadków leczeniem z wyboru takich chorych. Ponadto, zarówno radio- , jak i chemioradioterapia umożliwiają leczenie oszczędzające strukturę i funkcje narządów regionu głowy i szyi, oferując skuteczność porównywalną do leczenia chirurgicznego. Jednak, pomimo postępu w diagnostyce i terapii, wyniki leczenia chorych na raka głowy i szyi (RGS) są niezadowolające, a rokowanie w stadium miejscowo zaawansowanym pozostaje niekorzystne. Przeżycie 5-letnie wynosi bowiem ok. 50%, przy czym odsetek niewyleczeń i nawrotów miejscowych przekracza 50%, zaś u 20-30% pacjentów pojawiają się przerzuty odległe. Częstym zjawiskiem jest też występowanie drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego. Radio- i chemioradioterapii nieodłącznie towarzyszą skutki uboczne, które ciągle jeszcze zbyt często powodują konieczność obniżenia dawki chemioterapeutyku lub przerwania leczenia na pewien czas, co może prowadzić do niewyleczenia. Natomiast jakość życia chorych po leczeniu jest często obniżona ze względu na uboczne skutki odległe obu typów terapii. Trwałe, niekorzystne następstwa radio- i chemioradioterapii mogą prowadzić do skrócenia czasu przeżycia pomimo wyleczenia z nowotworu.

Istotną kwestią w terapii RGS jest więc znalezienie wiarygodnych czynników predykcyjnych i prognostycznych, stanowiących markery odpowiedzi na radio- i chemioradioterapię, które wspomogłyby planowanie i optymalizację leczenia w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia powikłań, wznowy miejscowej oraz rozsiewu. Obecnie do czynników determinujących wybór schematu leczenia należą: stopień zaawansowania miejscowego i regionalnego, lokalizacja narządowa guza i stan ogólny chorego. Nie pozwalają one jednak na precyzyjną ocenę spodziewanych efektów terapii i przebiegu choroby, zaś pacjenci o podobnym obrazie kliniczno-patologicznym leczeni w ten sam sposób wykazują znaczne różnice w tolerancji i skuteczności leczenia. Rozwiązania tego problemu upatruje się w poszukiwaniu markerów biologicznych m.in. na poziomie genomu pacjenta. Coraz więcej doniesień, w tym prac naszego zespołu, wskazuje bowiem, że jednym z istotnych elementów wpływających na skuteczność terapii przeciwnowotworowej i rokowanie jest genetyczny profil chorego, ukształtowany m.in. przez polimorfizm jednego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP). Badania nad rolą SNP jako potencjalnych czynników predykcyjnych i prognostycznych w różnych nowotworach, stanowią interesującą i dynamicznie rozwijającą się gałąź wiedzy, w której wciąż pozostaje wiele niewiadomych. Wykazano, że różne polimorfizmy mogą modulować wydajność naprawy uszkodzeń DNA, sprawność biotransformacji i transportu chemioterapeutyków czy enzymów antyoksydacyjnych, a nawet zdolność do tworzenia przerzutów lub neowaskularyzacji. Na poziomie molekularnym zjawisko to jest złożone i mało poznane, zaś istniejące dane, często skąpe, sprzeczne, uzyskane w grupach mało licznych i/lub heterogennych, pozostają niezwyfikowane. W RGS uwaga badaczy koncentruje się głównie na związku SNP z ryzykiem zachorowania oraz nasileniem skutków ubocznych radioterapii, natomiast stosunkowo niewiele jest informacji na temat rokowniczego znaczenia polimorfizmów w genach zaangażowanych w procesy istotne dla mechanizmu działania i skuteczności promieniowania jonizującego (IR) i cisplatyny, takie jak np. naprawa pęknięć nici DNA, enzymatyczna obrona antyoksydacyjna czy angiogeneza. W niniejszym projekcie zakładamy, że niektóre funkcjonalne i potencjalnie funkcjonalne SNP wybranych genów, prowadząc do zaburzeń poziomu i aktywności kodowanych przez te geny białek, uczestniczą w kształtowaniu osobniczej wrażliwości na IR i cytostatyki, co w konsekwencji przekłada się na zróżnicowane wyniki terapii, ryzyko progresji i przeżycie chorych na RGS.

Celem głównym projektu jest więc zbadanie, czy określone polimorficzne warianty wybranych genów mają związek z efektami terapii, m.in. odpowiedzią na leczenie, ryzykiem wznowy i rozsiewu oraz przeżyciem, u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi leczonych radio- i chemioradioterapią z wykorzystaniem cisplatyny. Analizie poddamy polimorfizmy bardzo słabo zbadane lub w ogóle dotąd nie badane w RGS. Ich potencjalny wpływ na wyniki leczenia zweryfikujemy w grupie liczącej co najmniej 500 pacjentów. Celem dodatkowym jest utworzenie obszernego, bardzo dobrze opisanego pod względem klinicznym i molekularnym zbioru materiału biologicznego chorych na RGS jako podstawy przyszłych badań.