

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa

O.I. Panferova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}, E.V. Kochurova¹, E.O. Kudasova¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, 8 Trubetskaya st., bldg. 2

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, 119192, Moscow, 31 Lomonosovsky prospect, bldg. 5

Contacts: Ekaterina V. Kochurova – email: evkochurova@mail.ru

Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

О.И. Панферова¹, В.Н. Николенко^{1,2}, Е.В. Кочурова¹, Е.О. Кудасова¹

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

²ФГОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д.31, корп. 5

Контакты: Кочурова Екатерина Владимировна – email: evkochurova@mail.ru

口腔粘膜鳞状细胞癌的病因、发病机制、治疗的基本原则

O.I. Panferova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}, E.V. Kochurova¹, E.O. Kudasova¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, 8 Trubetskaya st., bldg. 2

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, 119192, Moscow, 31 Lomonosovsky prospect, bldg. 5

通讯作者: Ekaterina V. Kochurova – email: evkochurova@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.2.69-77

The review describes the current knowledge about the etiology and the main treatment methods of the oral squamous cell carcinoma (SCC). Up to 90% of the oral malignant neoplasms are presented by SCC of the mucous membrane. Squamous cell carcinoma of the oral cavity is a form of oral cancer with a poor prognosis and high mortality. The molecular pathogenesis of SCC is complex and results from a wide range of events that include interactions between genetic mutations and altered levels of transcripts, proteins, and metabolites. A reliable relationship has been established between a number of external and internal factors affecting the oral mucosa (OM) and the development of cancer. Precancerous conditions of the OM are directly related to the presence of dysplasia of the oral epithelium: chronic traumatization of the oral mucosa (decayed teeth and their roots, poorly manufactured prostheses); precancerous lesions (Bowen's disease, verrucous leukoplakia, leukokeratosis); chronic infections involving the oral cavity (HIV, AIDS, human papillomaviruses, primarily HPV-16, and to a lesser extent, HPV-18 and other strains; herpes viruses, fungal diseases, etc.); biological carcinogens: bad habits (smoking / chewing mixtures, including tobacco, consumption of alcoholic beverages); industrial hazards. In periodontal diseases, inflammatory mediators contribute to the destruction of the soft and hard tissues of the mouth, activating osteoclasts, which promotes the invasion of tumor cells into adjacent tissues and can lead to malignant transformation and cancer. The role of N-nitrosornicotine, usually found in tobacco products, in the development of head and neck cancer has been proven. An interaction has been noted between genetic polymorphisms associated with alcohol metabolism and alcohol consumption and the risk of head and neck cancer. It has been shown that low socioeconomic status, old age, and improper lifestyle have a stronger association with poor survival of patients with oral squamous cell carcinoma than the occupational hazards. Numerous studies evaluating the contribution of chronic trauma in carcinogenesis have shown that, while persistent mechanical irritation causes a DNA damage accompanied by increased activity of poly-ADP-ribose polymerase, at the same time, inflammation leads to oxidative stress and is accompanied by the release of chemical mediators - cytokines, prostaglandins, and tumor necrosis factor. The recognized standards of antitumor treatment of oral mucosa SCC include combined treatment or selective use of one of the treatment methods, such as surgery, chemotherapy, radiation therapy, concomitant therapy, targeted therapy. To date, there is still no single treatment design of choice, however, the treatment can be presented in an algorithm. It is very important to select the appropriate therapy method/regimen, as severe toxic side effects lead to significant pain, while the benefit in improving outcomes requires evaluation.

Key words: squamous cell carcinoma of the oral cavity, oral mucosa

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The study was funded by the Russian Federation President Grant for young scientists –Doctors of Sciences. MD-36.2020.7.

For citation: Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2):69–77 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

В обзоре представлены современные представления о причинах возникновения плоскоклеточного рака (ПКР) полости рта, об основных методах лечения. Большая часть злокачественных новообразований, до 90%, приходится на ПКР слизистой оболочки. Плоскоклеточная карцинома полости рта является одной из форм рака полости рта с плохим прогнозом и высокой смертностью. Молекулярный патогенез ПКР сложен и является результатом широкого спектра событий, которые включают взаимодействие между генетическими мутациями и измененными уровнями транскриптов, белков и метаболитов. Установлена достоверная связь между рядом внешних и внутренних факторов, воздействующих на слизистую оболочку полости рта (СОПР), и развитием рака. Предопухолевые заболевания СОПР напрямую связаны с наличием дисплазии эпителия полости рта: хроническая травматизация СОПР разрушенными зубами и их корнями, некачественно изготовленными протезами, предопухолевые процессы (болезнь Боуэна, веррукозная дейкоплакия, лейкокератоз), хронические инфекции полости рта (ВИЧ, СПИД, папилломавирусы, в первую очередь ВПЧ-16, и в меньшей степени ВПЧ-18 и другими штаммам; вирусы герпеса, грибковые заболевания и др.); биологические канцерогены: вредные привычки (курение/жевание смесей, в т.ч. табачных, употребление алкогольной продукции); производственные вредности. Медиаторы воспаления при заболеваниях пародонта способствуют разрушению мягких и твердых тканей рта, активируя остеокласты, что способствует инвазии опухолевых клеток в соседние ткани и может приводить к злокачественной трансформации, ведущей к раку. Доказано влияние N-нитрозоникотина, обычно находящегося в табачных изделиях, на развитие онкопатологии головы и шеи. Отмечено взаимодействие между генетическими полиморфизмами, связанными с метаболизмом алкоголя и употреблением алкоголя, с риском рак головы и шеи. Показано, что не столько производственные вредности связаны с плохой выживаемостью пациентов с ПКР, сколько низкий социально-экономический статус, пожилой возраст и неправильный образ жизни. Многочисленные исследования по оценке влияния хронической травмы при канцерогенезе показали, что, с одной стороны, стойкое механическое раздражение вызывает повреждение ДНК, что сопровождается повышенной активностью поли-АДФ-рибозной полимеразы, с другой стороны – воспаление приводит к окислительному стрессу и сопровождается высвобождением химических медиаторов цитокинов, простагландинов и фактора некроза опухоли. Признанным стандартом противоопухолевого лечения ПКР СОПР является комбинация или избирательное применение одного из способов лечения, таких как хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия, комбинированное лечение, таргетная терапия. При этом на сегодняшний день единого дизайна полноценного лечения все еще не существует, однако лечение можно представить в виде алгоритма. Очень важно определить необходимый метод/режим терапии, т.к. тяжелые токсические побочные эффекты несут значительную болезненность, и их преимущество в улучшении исходов требует дальнейшей оценки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, слизистая оболочка полости рта

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых – докторов наук № МД-36.2020.7.

Для цитирования: Панферова О.И., Николенко В.Н., Кочурова Е.В., Кудасова Е.О. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2):69–77

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

该综述描述了目前有关口腔鳞状细胞癌 (SCC) 的病因学和主要治疗方法的知识。高达90%的口腔恶性肿瘤是由粘膜的SCC呈现。口腔鳞状细胞癌是一种预后差、死亡率高的口腔癌。SCC的分子发病机制很复杂,是由一系列事件导致的,包括基因突变和转录物、蛋白质和代谢物水平改变之间的相互作用。影响口腔粘膜 (OM) 的一些外部和内部因素与癌症的发展之间已经建立了可靠的关系。OM的癌前病变与口腔上皮的发育不良有直接关系。口腔

слизистой оболочки полости рта (СОПР) является одной из форм рака полости рта с плохим прогнозом и высокой смертностью. Молекулярный патогенез ПКР сложен и является результатом широкого спектра событий, которые включают взаимодействие между генетическими мутациями и измененными уровнями транскриптов, белков и метаболитов [1, 2]. Этиология многогранна и включает множество аспектов [3]. Установлена достоверная связь между рядом внешних и внутренних факторов, воздействующих на СОПР, и развитием рака. Основными факторами риска возникновения ПКР являются хронические инфекции полости рта (ВИЧ, СПИД, папилломавирусы разных типов, грибковые заболевания и др.) [4], хроническая травматизация СОПР (разрушенными зубами и их корнями, некачественно изготовленными протезами), предопухоловые процессы (болезнь Боуэна, веррукозная лейкоплакия, лейкокератоз), биологические канцерогены: вредные привычки (курение/жевание смесей, в т.ч. табачных, употребление алкогольной продукции); производственные вредности (рис. 1) [5].

Ключевые слова: **оральная, слизистая оболочка полости рта, плоскоклеточный рак**

Конфликт интересов: **автор не имеет конфликта интересов.**

Финансирование: **исследование получило финансирование от Российского фонда фундаментальных исследований (RFBR), грант № 20-013-00100.**

Ссылка: **Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2):69–77 (In Russian).**

Авторы несут ответственность за оригинальность и достоверность представленных данных — таблиц, цифр, фотографий.

Исследования показывают, что безопасного нижнего предела потребления алкоголя не существует [16]. Также риск увеличивается в зависимости от дозы-ответа: этиловый спирт увеличивает проницаемость СОПР для канцерогенов [17]. Хотя большая часть алкоголя метаболизируется в печени, внепеченочный метаболизм алкоголя до ацетальдегида происходит в СОПР, накапливается в тканях [18, 19], что вызывает повреждение эпителиальных клеток, препятствует восстановлению ДНК и вызывает системные нарушения клеточного метаболизма, подавляет местный иммунитет [20, 21].

Исследователи в работах за последние 5 лет показали, что значительное влияние на плохую выживаемость пациентов с ПКР оказывают не производственные вредности, а низкий социально-экономический статус, пожилой возраст и неправильный образ жизни. Чаще всего это мужчины (77,4%) с низким уровнем образования (67,5%), которые употребляют алкоголь (73,9%) и табак (79,7%), при этом наиболее распространенная локализация – область языка (45,4%) [22].

Предопухоловые заболевания СОПР, которые имеют большой потенциал малигнизации, напрямую связаны с наличием дисплазии эпителия полости рта [23, 24].

Красный плоский лишай слизистой оболочки рассматривают как предопухоловое состояние с низким уровнем злокачественной трансформации, при этом риск повышается при курении и употреблении алкоголя или в сочетании с вирусом гепатита С [25]. В таких случаях малигнизация красного плоского лишая полости рта имеет неблагоприятные прогностические параметры, особенно в отношении уровня смертности [26].

Малигнизация лейкоплакии встречается в 3–36% случаев в зависимости от формы патологии, но у большинства пациентов она не прогрессирует до рака. Точная скорость злокачественной трансформации лейкоплакии в ПКР полости рта неизвестна [27]. Факторами, повышающие риск малигнизации лейкоплакии, являются пожилой возраст, наличие *Candida albicans*, поражение более 200 мм² в диаметре, длительность течения болезни, курение, женский пол [28].

Отмечено взаимодействие между генетическими полиморфизмами, связанными с употреблением, метаболизмом алкоголя с риском возникновения рака головы и шеи [15].

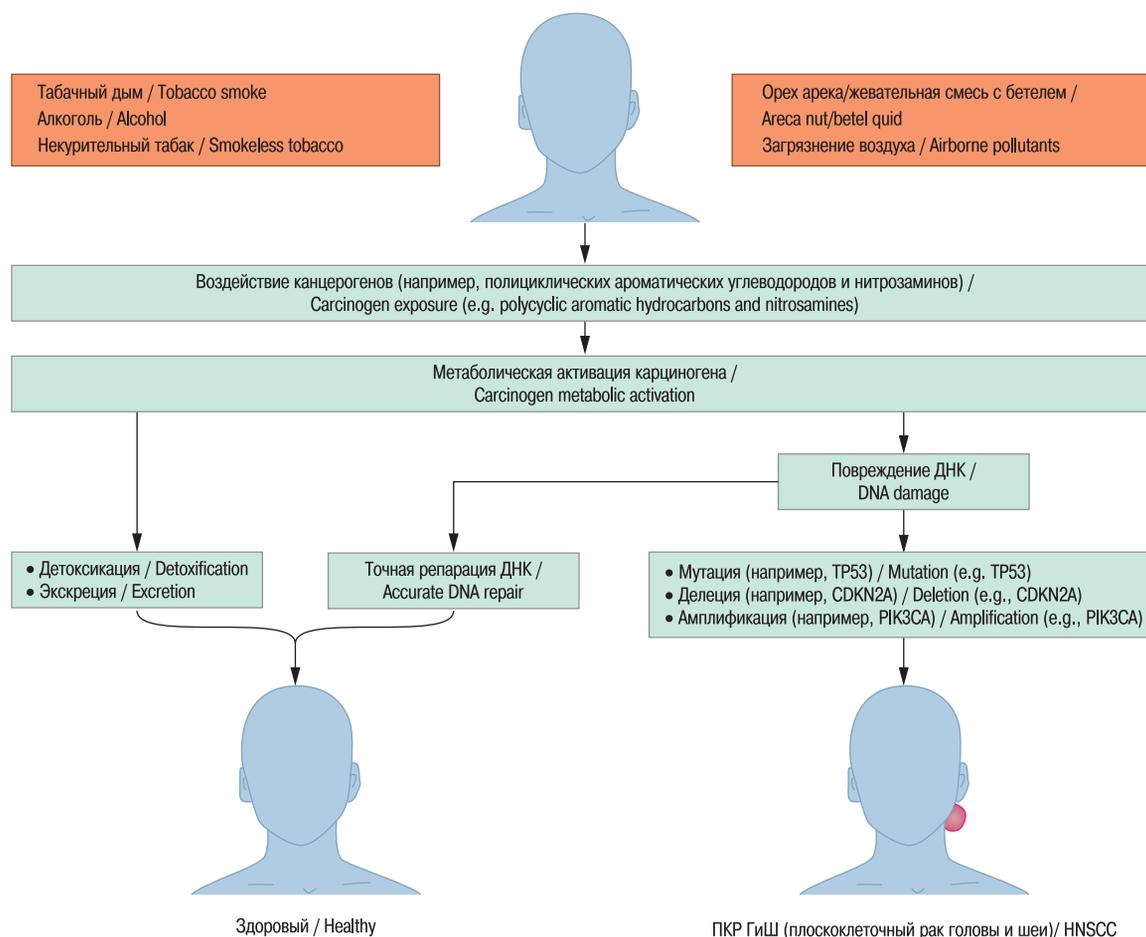


Рис. 1. Схема этиологических факторов, приводящих к развитию ПКР челюстно-лицевой области [4]

Fig. 1. Scheme of etiological factors leading to the development of SCC of the maxillofacial region [4]

Эритроплакия полости рта встречается реже, чем лейкоплакия (менее 1% случаев), и возникает у пожилых людей и у пациентов, употребляющие табак и алкоголь [29].

Риск распространенности ПКР в области ротогортаноглотки чаще всего связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в первую очередь ВПЧ-16, и в меньшей степени – ВПЧ-18 и другими штаммами. Примерно 33–40% пациентов с ПКР СОПР являются носителями ВПЧ-16, а 14,3% – ВПЧ-18. Источником ВПЧ в полости рта, как правило, является зубной камень [30, 31]. Наличие вируса может использоваться в качестве биомаркера для раннего обнаружения рака [32].

Другие исследования, наоборот, показывают невысокую частоту обнаружения ВПЧ при ПКР полости рта (до 8%) и не считают этот вирус ведущей причиной онкогенеза [33]. Такой разброс данных значений ВПЧ в этиопатогенезе лишний раз доказывает необходимость дальнейших исследований по данному вопросу. Ведь признание вирусной этиологии в возникновении ПКР ротогортаноглотки улучшит клинические результаты и даст возможность применения вакцинации для специальной профилактики инфекции ВПЧ [34].

Помимо ВПЧ исследователи отмечают, что вирус герпеса (*HSV-2*) тоже может стать причиной возникновения ПКР. Предполагается, что частота герпесного происхождения ПКР является следствием изменения в сексуальном поведении у

мужчин и женщин. Отмечается противовирусное метилирование ДНК с сигнатурой экспрессии генов, особенно *HSV-2* [35].

Вирус герпеса 4-го типа (вирус Эпштейна–Барр – ВЭБ) также был обнаружен при ПКР. При исследовании пациентов с ПКР при помощи с помощью полимеразной цепной реакции и флуоресцентной гибридизации *in situ* в 45% случаев находили геном ВЭБ. При использовании транскриптомных подходов ВЭБ обнаруживали в 80% [36].

Бактерии полости рта также активируют воспалительные пути, связанных с различными стадиями трансформации клеток, ведущих к развитию ПКР [37]. Микробиом полости рта можно считать идеальным показателем наличия опухолевой прогрессии [38]. *Porphyromonas gingivalis* вызывает изменения в морфологии клеток, увеличивает пролиферацию клеток и их миграционные и инвазивные свойства, стимулирует рост первичных эпителиальных клеток, которые на ранней стадии заболеваний пародонта регулируют выработку активных форм кислорода. Количество *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus* растет при развитии онкопатологического процесса и коррелирует со стадией рака по классификации TNM. При этом количество *Campylobacter jejuni*, *Prevotella melaninogenica* и *Prevotella pallens* корреляционно уменьшается [39, 40].

| Рак ротовой полости (кроме рака губы) (все T, N, M – не переводятся) / Oral cavity cancer (excluding lip carcinoma) | | |
|---|--|--|
| cT1–2 cN0 cM0 | cT3–4a cN0–3 cM0 cT1–4a CN1–3 cM0 | cT4b и/или нерезектабельные лимфоузлы / cT4b and/or unresectable lymph nodes |
| <p>Стандарт / Standard</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хирургия (T и N) с последующей послеоперационной ЛТ или ХЛТ при наличии показаний [IV, A] / Surgery (T and N) followed by postoperative RT or CRT if indicated [IV, A] <p>Опции / Option</p> <ul style="list-style-type: none"> • Радикальная ЛТ (T и N) [IV, B] / Radical RT (T and N) [IV, B] • Брахитерапия на первичный очаг (отдельные случаи T1) [III, B] / Brachytherapy for primary (selected T1) [III, B] | <p>Стандарт / Standard</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хирургия (T и N) с последующей послеоперационной ЛТ или ХЛТ при наличии показаний [IV, A] / Surgery (T and N) followed by postoperative RT or CRT if indicated [IV, A] <p>Опции / Option</p> <ul style="list-style-type: none"> • Радикальная ХЛТ (T и N) (противопоказания к операции, включая функциональную нерезектабельность) [IV, B] / Definitive CRT (T and N) (contraindications to surgery, including functional unresectability) [IV, B] | <p>Опции / Option</p> <ul style="list-style-type: none"> • Химиолучевое лечение (T и N) [III или IV, B] / Concomitant CRT (T and N) [III or IV, B] • Индукционная ХТ с последующей ЛТ или ХЛТ у ответивших на терапию (T и N) [IV, B] / Induction ChT followed by RT or CRT for responders (T and N) [IV, B] • Паллиативное лечение: системная ХТ/иммунотерапия и/или паллиативная ЛТ и/или оптимальное симптоматическое лечение / Palliative treatment: systemic ChT/immunotherapy and/or palliative RT and/or BSC [IV, B] |

Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с плоскоклеточным раком СОПР [46]

Fig. 2. Algorithm for the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the oral mucosa [46]

Главенствующими факторами развития ПКР СОПР также является травма слизистой оболочки щек и боковых поверхностей языка острыми краями протезов или зубов, парафункциональные привычки, такие как прикусывание щеки и толкание языка [41]. Вследствие этих факторов малигнизация боковой поверхности языка у некурящих встречается вдвое выше (66%), чем у курильщиков. Показано, что при хронической травме у молодых пациентов ПКР чаще всего возникает в области боковой поверхности языка, у пожилых пациентов – чаще в области альвеолярной десны и дна полости рта [42]. Стойкое механическое раздражение вызывает повреждение ДНК, что сопровождается повышенной активностью поли-АДФ-рибозной полимеразы, возникновением окислительного стресса, что сопровождается высвобождением химических медиаторов цитокинов, простагландинов и фактора некроза опухоли [43]. Генетические и эпигенетические изменения, поврежденная ДНК, подавленная репарация, измененные факторы транскрипции предотвращают апоптоз и стимулируют ангиогенез, что опосредованно приводит к канцерогенезу.

На всех участках СОПР находятся рецепторы TRPV1-4 (переходный рецепторный потенциал катионного канала), которые могут вызывать как апоптоз клеток, так и, наоборот, пролиферацию клеток. Исследования показали, что экспрессия TRPV сильнее выражена у пациентов с ПКР. Употребление алкогольной и табачной продукции также оказывает достоверное влияние на экспрессию рецептора TRPV1-4. Стимуляция различными раздражителями TRPV4 способствует не только миграции опухолевых клеток, но также неоваскуляризации [44].

Основные принципы противоопухолевого лечения ПКР СОПР

Признанным стандартом противоопухолевого лечения ПКР СОПР является комбинация или избирательное применение одного из способов лечения, таких как хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия, комбинированное лечение, таргетная терапия [45]. На сегодняшний день единого дизайна полноценного лечения все еще не существует, однако лечение можно представить в виде алгоритма (рис. 2) [46].

Важное место в подготовке пациента к противоопухолевому лечению занимает санация полости рта: проведение профессиональной гигиены, замена или снятие несъемных протезов с металлическим каркасом, лечение зубов с несостоятельными коронковыми пломбами, коронками, удаление зубов с неблагоприятным прогнозом [47].

При ограниченном поражении (T_{is}/T₁), показано хирургическое или криогенное лечение с иссечением не менее 18 лимфатических узлов. В том числе фотодинамическая терапия с ревизией лимфатических узлов [48]. При этом достигается регресс опухоли в 90–100%. Такое лечение ПКР (T₁N₀M₀) дает 5-летнюю выживаемость в 81,8%, а безрецидивное 5-летнее течение – в 67,2% [49].

При опухолях T₁₋₂ стадии оптимально удаление первичного очага с односторонней или двусторонней шейной лимфодиссекцией (операция Крайля) или дистанционная лимфодиссекция и брахитерапия [50].

При поражении T₂ речь уже ведется о радикальной хирургической операции (5-летняя выживаемость в 33–71% случаев), в т.ч. в комбинации с лучевой терапией (5-летняя выживаемость в 50–87% случаев) [51].

Совершенствование подходов к хирургическому лечению онкопатологии патологии на стадиях T₁/T₂ способствовало развитию малоинвазивных доступов, в т.ч. робот-ассистированных. Роботические хирургические комплексы имеют ряд важных преимуществ. В первую очередь это инструменты с широким диапазоном движений, что позволяет проникать в глубокие анатомические структуры пациента без дополнительного расширения раны, возможностью работать в ограниченных пространствах, таких как ротоглотка, средостение. Данный метод позволяет перейти от тяжелой традиционной операции к процедуре минимальной инвазивности со значительным снижением дозы облучения. По сравнению с классической процедурой, связанной с разделением нижней челюсти, роботизированная рука TORS позволяет ликвидировать патологический очаг без разрезов на губе или нижней челюсти [52].

При T₃ стадии чаще применяют комбинированное лечение, которое способно вызвать полную (в 79,1% случаев) или частичную регрессию патологии (в 20,9% случаев), при этом 3-летняя выживаемость составляет до 83,7% [53]. Другие исследователи определяли

эффективность адьювантной терапии с применением химиотерапии и хирургического вмешательства (при помощи лазера), у пациентов 5-летняя общая выживаемость составила около 70% [54].

Последние данные по неoadьювантному лечению II–IV стадий ПКР СОПР свидетельствуют о конкурентной предоперационной химиолучевой терапии (суммарная очаговая доза/СОД 40 Гр) с 2 введениями цисплатина в дозе 100 мг/м² с интервалом в 3 недели [55].

Результаты лечения пациентов с ПКР СОПР в стадии T4 наиболее неблагоприятные. Часто развивается рецидив, экстракапсулярное распространение инфекции. Некоторые исследователи отмечают только 3-летнюю выживаемость пациентов с T4 стадией, а 5-летняя выживаемость при ПКР составляет около 50% [56].

При расширенном вмешательстве рекомендуют проведение селективной лимфодиссекции шеи с удалением лимфоузлов, имеющих сомнительный прогноз [57]. При этом селективная диссекция шеи должна включать 19 или более лимфатических узлов для повышения выживаемости пациентов (67,8%) [58].

Стратегия выборочного иссечения, основанная на оценке глубины инвазии патологического очага, показала достоверность при отступе 2 мм в здоровую сторону для языка (18,2%), 3–5 мм – для дна ротовой полости (40,0%) и десны верхней челюсти (20%), 4 мм – для нижней десны (33,3%), без отступа на здоровую сторону для твердого неба (0,0%). Однако из-за сложного анатомического устройства челюстно-лицевой области четкие границы можно определить лишь у 50–80% пациентов [59].

Избирательная диссекция шеи у пациентов с раком языка тоже способствует увеличению выживаемости. Однако нет исследований, которые бы продемонстрировали пользу селективной химиотерапии артериальной инфузией [60]. После избирательной диссекции шеи по поводу метастазов в шейных лимфатических узлах рекомендуется реабилитация для поддержания и восстановления функции плеча [61, 62].

Сохранение функции органа или повышение выживаемости варьируется от локализации и стадии рака, комбинации с лучевой терапией. Одновременная химиотерапия и адьювантная лучевая терапия способствуют повышению выживаемости в качестве адьювантной терапии запущенной плоскоклеточной карциномы головы и шеи у пациентов с высоким риском развития рецидива [63]. Адьювантное лечение показано на последних стадиях ПКР СОПР (III–IV) по классификации TNM [64]. На поздней стадии развития опухоли адьювантная химиолучевая терапия снижает риск рецидива. Однако при ранних опухолях рекомендуется как повторная хирургия, так и адьювантная лучевая терапия [65].

Очень важно определить необходимый метод/режим терапии, т.к. тяжелые токсические побочные эффекты несут значительную болезненность, и их преимущество в улучшении исходов требует дальнейшей оценки [64, 66]. К основным побочным эффектам радиотерапии относят мукозит полости рта, кандидоз, бактериальную и микст-инфекцию, ксеростомию, тризм, реже – остеорадионекроз [66], что проявляется болевыми ощущениями и приводит к потере аппетита, потере массы тела. Особенно эти симптомы выражены к концу основного лечения, но через 3 месяца они стихают. Полное восстановление наблюдается лишь через год [68].

Заключение

Обзор результатов современных методов лечения ПКР СОПР и оценка результатов исследований показали неоднозначные

выводы. С одной стороны, представлена вариабельность препаратов, дозировка и способы введения химиолучевой терапии, органосохраняющие уловки хирургического лечения. С другой стороны, указывается необходимость учета избирательности действия предложенного лечения, высокая токсичность локальная или местная и спорные вопросы выживаемости при их участии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Cancer Institute. *Cancer stat facts: oral cavity and pharynx cancer*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>. Accessed July 1, 2020.
2. Vitorio J.G., Duarte-Andrade F.F., Dos Santos Fontes Pereira T., et al. *Metabolic landscape of oral squamous cell carcinoma*. *Metab.* 2020;16(10):105. Doi: 10.1007/s11306-020-01727-6.
3. Ивина А.А. *Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта*. *Архив патологии*. 2020;3(82):55–60. [Ivina A.A. *Modern concepts of squamous cell carcinoma of the oral mucosa*. *Arch. Pathol.* 2020;3(82):55–60 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/patol20208204179.
4. Johnson D.E., Burtneß B., Leemans C.R., et al. *Head and neck squamous cell carcinoma*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):92. Doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
5. D'souza S., Addepalli V. *Preventive measures in oral cancer: An overview*. *Biomed. Pharmacother.* 2018;107:72–80. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.114. [Epub 2018 Aug 3.].
6. Weatherspoon D.J., Chattopadhyay A., Boroumand S., et al. *Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010*. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:497–504. Doi: 10.1016/j.canep.2015.04.007.
7. Ganly I., Yang L., Giese R.A., et al. *Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus*. *Int. J. Cancer*. 2019;145(3):775–84. Doi: 10.1002/ijc.32152.
8. Kanwal M., Haider G., Zareef U., Saleem S. *Addiction of tobacco chewing and smoking in the patients of head and neck squamous cell carcinoma: A descriptive epidemiological study in Pakistan*. *Pak J. Med. Sci.* 2019;35(6):1712–7. Doi: 10.12669/pjms.35.6.1309.
9. Vail M., Robinson S., Condon H. *Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer*. *JAAPA*. 2020;33(11):14–8. Doi: 10.1097/01.JAA.0000718268.52634.59.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
11. International Agency for Research on Cancer. *List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122*. https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf
12. Белякова Е.Н. *Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи. Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):92–9. [Belyakova E.N. *Risk factors for the development of malignant neoplasms of the head and neck*. *Epidemiol. Vaccine Prophylaxis*. 2021;20(1):929. (In Russ.)]. Doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99.
13. Лянова А.А., Владимиров Л.Ю., Ульянова Е.П. и др. *Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местнораспространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом*. *Мед. совет*. 2020;9:182–9. [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., et al. *Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cancer treated with cetuximab*. *Med. sovet*. 2020;9:182–9. (In Russ.)]. Doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-182-189.
14. Nishioka T., Tada H., Ibaragi S., et al. *Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor*.

- Biochem. Biophys. Res. Communicat.* 2019;2(509):514–20. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.12.154.
15. Kawakita D., Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastas. Rev.* 2017;36(3):425–34. Doi: 10.1007/s10555-017-9690-0.
 16. Olsen A., Tjønneland AM. Alcohol consumption and risk of cancer. *Ugeskr. Laeger.* 2021;183(14):V12200929. Danish.
 17. Kareemaghay S., Tavassoli M. Clinical immunotherapeutic approaches for the treatment of head and neck cancer. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019;48(4):419–36. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.10.012.
 18. Husari A., Hübler-Hassler D., Steinberg T., et al. Disruption of adherens junction and alterations in YAP-related proliferation behavior as part of the underlying cell transformation process of alcohol-induced oral carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2018;1865(1):209–19. Doi: 10.1016/j.bbmr.2017.10.015.
 19. Sakakibara A., Sakakibara S., Kusumoto J., et al. Upregulated Expression of Transient Receptor Potential Catton Channel Subfamily V Receptors in Mucosae of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and Patients with a History of Alcohol Consumption or Smoking. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169723. Doi: 10.1371/journal.pone.0169723.
 20. Huang J.F., Qiu Y., Cai L., et al. [Pickled food, fish, seafood intakes and oral squamous cell carcinoma: a case-control study]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2017;51(8):680–5. Chinese. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.08.005.
 21. Nikolenko V.N., Gridin A.L., Oganiesyan M.V., et al. The Posterior Perforated Substance: A Brain Mystery Wrapped in an Enigma. *Curr. Top. Med. Chem.* 2019;19(32):2991–8. Doi: 10.2174/1568026619666191127122452.
 22. Akrish S., Eskander-Hashoul L., Rachmiel A., Ben-Izhak O. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis. *Pathol. Res. Pract.* 2019;215(12):152670. Doi: 10.1016/j.prp.2019.152670.
 23. Gholizadeh N., Alipanahi Ramandi M., Motiee-Langroudi M., et al. Serum and salivary levels of lactate dehydrogenase in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *BMC. Oral Health.* 2020;20(1):314. Doi: 10.1186/s12903-020-01306-0.
 24. Koushk-Jalali B., Schürle S., Kuntz T., et al. Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines oralen Lichen planus : Bericht zweier Fälle [Squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: Report of two cases]. *Hautarzt.* 2020;71(12):1000–6. Doi: 10.1007/s00105-020-04669-1.
 25. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer.* 2019;144(8):1941–53.
 26. Warnakulasuriya S., González-Ruiz I., et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;106:104688. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104688.
 27. Speight P.M., Khurram, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018;125(6):612–27. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011.
 28. Warnakulasuriya S., Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J. Oral Pathol. Med.* 2016;45(3):155–66. Doi: 10.1111/jop.12339.
 29. Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2019;23(1):19–27. Doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19.
 30. Ottria L., Candotto V., Cura F., et al. HPV acting on E-cadherin, p53 and p16: literature review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32(2 Suppl. 1):73–9.
 31. Hussein A.A., Helder M.N., de Visser JG., et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur. J. Cancer.* 2017;82:115–27. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.026.
 32. Melo B.A.C., Vilar L.G., Oliveira N.R., et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2021;87(3):346–52.
 33. Sperling C.D., Belmonte F., Syrjänen S., Kjaer S.K. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021;27(3):431–8. Doi: 10.1111/odi.13322.
 34. Della Vella F., Pannone G., Patano A., et al. Detection of HPV in oral leukoplakia by brushing and biopsy: prospective study in an Italian cohort. *Clin. Oral Investig.* 2020;24(5):1845–51. Doi: 10.1007/s00784-019-03048-y.
 35. Foy J.P., Bertolus C., Boutolleau D., et al. Arguments to Support a Viral Origin of Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smoker and Non-Drinker Patients. *Front. Oncol.* 2020;10:822. Doi: 10.3389/fonc.2020.00822.
 36. Núñez-Acurio D., Bravo D., Aguayo F. Epstein-Barr Virus-Oral Bacterial Link in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Pathogens.* 2020;9(12):1059. Doi: 10.3390/pathogens9121059.
 37. Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:1029857. Doi: 10.1155/2019/1029857.
 38. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2019;18:1533033819867354. Doi: 10.1177/1533033819867354.
 39. Michaud D.S., Fu Z., Shi J., Chung, M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol. Rev.* 2017;39:49–58. Doi: 10.1093/epirev/mxx006.
 40. Geng F., Liu J., Guo Y., et al. Persistent Exposure to *Porphyromonas gingivalis* Promotes Proliferative and Invasion Capabilities, and Tumorigenic Properties of Human Immortalized Oral Epithelial Cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:57. Doi: 10.3389/fcimb.2017.00057.
 41. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2019;18:1533033819867354. Doi: 10.1177/1533033819867354. 59.
 42. Pentenero M., Azzi L., Lodi G., et al. Chronic mechanical trauma/irritation and oral carcinoma: A systematic review showing low evidence to support an association. *Oral Dis.* 2021 Oct 12. Doi: 10.1111/odi.14049.
 43. Singhvi H.R., Malik A., Chaturvedi P. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2017;38(1):44–50. Doi: 10.4103/0971-5851.203510.
 44. Yang W., Wu P.F., Ma J.X., et al. TRPV4 activates the Cdc42/N-wasp pathway to promote glioblastoma invasion by altering cellular protrusions. *Sci. Rep.* 2020;10(1):14151. Doi: 10.1038/s41598-020-70822-4. [PMID: 32843668; PMCID: PMC7447819].
 45. Путь В.А., Солодкий В.Г., Святославов Д.С. и др. Комплексная реабилитация пациентов при хирургических вмешательствах в челюстно-лицевой области с использованием прогрессивных реабилитационных и регенеративных технологий. *Стоматолог. Минск.* 2019;2:42–9. [Put V.A., Solodkiy V.G., Svyatoslavov D.S., et al. Complex rehabilitation of patients with surgical interventions in the maxillofacial region using progressive rehabilitation and regenerative technologies. *Stomatolog. Minsk.* 2019;2:42–9. (In Russ.)]. Doi: 10.32993/stomatologist.2019.2(33).2.
 46. Machiels J-P., René Leemans C., Golusinski W., et al. EHNS Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020;31(11):1462–75. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
 47. Chen K., Sinelnikov M.Y., Nikolenko V.N., et al. The use of fibrin-based tissue adhesives for breast in reconstructive and plastic surgery. *Curr. Top. Med. Chem.* 2019;19(32):2985–90. Doi: 10.2174/156802661966619112101448.
 48. Панасейкин Ю.А., Севрюков Ф.Е., Каплан М.А. и др. Фотодинамическая терапия при лечении рака полости рта с биопсией сторожевых лимфоузлов. Злокачественные опухоли. 2020;351(10):105. [Panaseikin Yu.A., Sevryukov F.E., Kaplan M.A., et al. Photodynamic therapy in the

- treatment of oral cancer with sentinel lymph node biopsy. *Zlokachestvennyye opuholi*. 2020;351(10):105. (In Russ.).
49. Koufman S.A., Ismaila N., Crook D. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(20):1753–74. Doi: 10.1200/JCO.18.01921.
 50. Коваленко Н.В., Ненарокомов А.Ю., Иванов А.И. и др. Субментальный кожно-мышечный лоскут при реконструкции дефектов органов полости рта после расширенно-комбинированных резекций. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):132–7. [Kovalenko N.V., Nenarokomov A.Yu., Ivanov A.I., et al. Submental myodermal flap in buccal reconstruction after extended combined resection. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2021;11(2):132–7. (In Russ.)]. Doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-132-137.
 51. Buchakjian M.R., Ginader T., Tasche K.K., et al. Independent Predictors of Prognosis Based on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Surgical Margins. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;159(4):675–82. Doi: 10.1177/0194599818773070.
 52. Решетов И.В., Сукорцева Н.С., Святославов Д.С. и др. TORS операции в лечении рака полости рта и ротоглотки. *Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи*. 2018;2:6–13. [Reshetov I.V., Sukortseva N.S., Svyatoslavov D.S., et al. TORS operations in the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer. *Head and Neck Russian edition. Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases*. 2018;2:6–13. (In Russ.)]. Doi: 10.25792/HN.2018.6.2.6-13.
 53. Aigner K.R., Stephens F.O. (eds.). *Induction Chemotherapy*. Berlin: Springer press. 2016. 506 p. Doi 10.1007/978-3-319-28773-7.
 54. Мошуров И.П., Редкин А.Н., Знаткова Н.А. Продолжительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии рецидива местнораспространенного рака слизистой полости рта. *Практ. онкология*. 2019;4(20):336–42. [Moshurov I.P., Redkin A.N., Znatkova N.A. Prolonged complete remission after selective intra-arterial chemotherapy for recurrent locally advanced cancer of the oral mucosa. *Prakt. Oncol.* 2019;4(20):336–42. (In Russ.)]. Doi: 10.31917/2004336.
 55. Раджапова М.В., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е. и др. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта с использованием гиперфракционирования дозы облучения. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(2):29–36. [Radzhapova M.V., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., et al. Chemoradiation therapy of patients with cancer of the oral mucosa using hyperfractionation of the radiation dose. *Sibir. Oncol. J.* 2021;20(2):29–36. (In Russ.)]. Doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-29-36.
 56. Weckx A., Grochau K.J., Grandoch A., et al. Survival outcomes after surgical treatment of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2020;26(7):1432–9. Doi: 10.1111/odi.13422.
 57. Chai A.W.Y., Yee P.S., Price S., et al. Genome-wide CRISPR screens of oral squamous cell carcinoma reveal fitness genes in the Hippo pathway. *Elife*. 2020;9:e57761. Doi: 10.7554/eLife.57761.
 58. Lee S., Kim H.J., Cha I.H., Nam W. Prognostic value of lymph node count from selective neck dissection in oral squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;47(8):953–8. Doi: 10.1016/j.ijom.2018.03.007.
 59. Mohiyuddin S.M.A., Padiyar B.V., Suresh T.N., et al. Clinicopathological study of surgical margins in squamous cell carcinoma of buccal mucosa. *World J. Otorhinolaryngol. Neck Surg.* 2016;2:17–21. Doi: 10.1016/j.wjorl.2016.02.003.
 60. Nibu K.I., Hayashi R., Asakage T., et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(4):375–80. Doi: 10.1016/j.anl.2017.02.004.
 61. Hirasawa K., Okamoto I., Motohashi R., et al. The efficiency and adverse events of radiotherapy with cetuximab for Japanese head and neck cancer patients. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(6):724–8. Doi: 10.1016/j.anl.2017.01.005.
 62. Кочурова Е.В., Николенко В.Н. Мониторинг пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области на этапах комплексного лечения. *Вопр. онкологии*. 2017;63(1):90–4. [Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Monitoring of patients with tumors of the maxillofacial region on stages of complex treatment. *Vopr. Onkol.* 2017;63(1):90–4 (In Russ.)].
 63. Gyawali B., Shimokata T., Honda K., Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 2016;44:10–6. Doi: 10.1016/j.ctrv.2016.01.002.
 64. Fridman E., Na'ara S., Agarwal J., et al. International Consortium for Outcome Research in Head and Neck Cancer. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*. 2018;124(14):2948–55 Doi: 10.1002/cncr.31531.
 65. Adelstein D., Gillison M.L., Pfister D.G., et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017;15(6):761–70. Doi: 10.6004/jncn.2017.0101.
 66. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Кудасова Е.О. Особенности синтетической деятельности коры головного мозга при определении адаптивности у пациентов при полном отсутствии зубов. *Мед. вестник Северного Кавказа* 2019;14(2):356–9 [Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Kudasova E.O. Osobennosti sinteticheskoy deyatelnosti kory' golovnogo mozga pri opredelenii adaptivnosti u pacientov pri polnom otsutstvii zubov. *Med. Vestn. Severnogo Kavkaza* 2019;2(14):356–9 (in Russ)]. Doi: 10.14300/mnnc.2019.14087.
 67. Мудунов А.М., Удинцов Д.Б. Нутритивная поддержка больных при хирургическом лечении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Опухоли головы и шеи*. 2017;3(7):47–52. [Mudunov A.M., Udincov D.B. Nutritional support for patients in the surgical treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Opuholi golovy i shei*. 2017;3(7):47–52. (In Russ.)]. Doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-3.
 68. Iwata H., Toshiro T., Hayashi K., et al. Proton therapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck: planning comparison and toxicity. *J. Radiat. Res.* 2019;60(5):612–21. Doi: 10.1093/jrr/rrz036.

Поступила 28.11.2021

Получены положительные рецензии 28.01.2022

Принята в печать 24.02.2022

Received 28.11.2021

Positive reviews received 28.01.2022

Accepted 31.05.2021

Вклад авторов: Е.О. Кудасова, О.И. Панферова – сбор и обработка материала. В.Н. Николенко, Е.В. Кочурова – написание текста.

Contribution of the authors: E.O. Kudasova, O.I. Panferova – collection and processing of the material. V.N. Nikolenko, E.V. Kochurova – writing the text.

Информация об авторах:

Панферова Ольга Игоревна – ассистент кафедры анатомии человека Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: olickapanferova@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>, spin-код 8471-3387.

Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д.31, корп. 5; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, spin-код 8257-9084.

Кочурова Екатерина Владимировна — д.м.н., доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: evkochurova@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>, spin-код 7562-9254.

Кудасова Екатерина Олеговна — д.м.н., доцент, доцент кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; email: kudasovakat@yahoo.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>, spin-код 6799-4730.

Information about the authors:

Kochurova Ekaterina Vladimirovna — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Institute of Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str., bldg. 2; e-mail: evkochurova@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6033-3427>, spin code 7562-9254.

Nikolenko Vladimir Nikolaevich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str., bldg. 2, Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Faculty of Physics, Moscow State University n.a. M.V. Lomonosov. Address: 119192, Moscow, 31 Lomonosovsky prospect, bldg. 5; vn.nikolenko@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>, spin code 8257-9084.

Panferova Olga Igorevna — Assistant of the Department of Human Anatomy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str., bldg. 2; e-mail: olickapanferova@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9392-0989>, spin code 8471-3387.

Kudasova Ekaterina Olegovna — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Institute of Dentistry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University). Address: 119991, Moscow, 8 Trubetskaya str., bldg. 2; e-mail: kudasovakat@yahoo.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-3834>, spin code 6799-4730.