

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

Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, E.L. Choinzonov¹, A.P. Polyakov², A.V. Mordovsky², I.V. Rebrikova², A.D. Kaprin², D.A. Averinskaya², M.E. Romanova², P.A. Shatalov², P.V. Shegay², D.S. Kudashkina², L.P. Yakovleva³, A.S. Vyalov³, M.A. Kropotov⁴, V.T. Tsiklauri⁴, O.A. Saprina⁴, N.S. Sukortseva⁵, S.I. Samoilova⁵, I.V. Reshetov⁵

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1

И.К. Федорова¹, Д.Е. Кульбакин¹, Е.С. Колегова¹, М.Р. Патышева¹, Е.В. Денисов¹, Е.Л. Чойнзоннов¹, А.П. Поляков², А.В. Мордовский², И.В. Ребрикова², А.Д. Каприн², Д.А. Аверинская², М.Э. Романова², П.А. Шаталов², П.В. Шегай², Д.С. Кудашкина², Л.П. Яковлева³, А.С. Вялов³, М.А. Кротов⁴, В.Т. Циклаури⁴, О.А. Саприна⁴, Н.С. Сукорцева⁵, С.И. Самойлова⁵, И.В. Решетов⁵

¹НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Колегова Елена Сергеевна – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

青年口腔癌的治疗现状与展望 (青年口腔癌的病因学与发病机制)。第1部分

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, E.L. Choinzonov¹, A.P. Polyakov², A.V. Mordovsky², I.V. Rebrikova², A.D. Kaprin², D.A. Averinskaya², M.E. Romanova², P.A. Shatalov², P.V. Shegay², D.S. Kudashkina², L.P. Yakovleva³, A.S. Vyalov³, M.A. Kropotov⁴, V.T. Tsiklauri⁴, O.A. Saprina⁴, N.S. Sukortseva⁵, S.I. Samoilova⁵, I.V. Reshetov⁵

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.83–91

The review is devoted to the current state and prospects for the treatment of young adults with oral cancer. The article analyzes the possible methods of treatment for this category of patients: cytostatic and molecular therapy of oral cancer in young adults.

Keywords: oral cancer, young adults, therapy, cytostatic therapy, targeted therapy

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

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-15-00308).

For citation: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A.,

Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilova S.I., Reshetov I.V. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):83–91

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

Обзор посвящен современному состоянию и перспективам терапии молодых пациентов с раком полости рта. В статье дан анализ возможных методов лечения данной категории больных: цитостатическая и молекулярная терапия рака полости рта у молодых пациентов.

Ключевые слова: рак полости рта, молодые, терапия, цитостатическая терапия, таргетная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00308).

Для цитирования: Федорова И.К., Кульбакин Д.Е., Колегова Е.С., Патышева М.Р., Денисов Е.В., Чойнзонов Е.Л., Поляков А.П., Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Каприн А.Д., Аверинская Д.А., Романова М.Э., Шаталов П.А., Шегай П.В., Кудашкина Д.С., Яковлева Л.П., Вялов А.С., Кротов М.А., Циклаури В.Т., Саприна О.А., Сукоцева Н.С., Самойлова С.И., Решетов И.В. Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):83–91

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

该综述致力于治疗年轻人口腔癌的现状和前景。本文分析了这类患者的可能治疗方法：年轻人口腔癌的细胞抑制和分子治疗。

关键词：口腔癌，年轻人，治疗，细胞抑制治疗，靶向治疗

利益冲突：提交人没有需要声明的利益冲突。

基金：这项工作得到了俄罗斯科学基金会（№ 22-15-00308）。

引用: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilova S.I., Reshetov I.V. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):83–91

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

Введение

Плоскоклеточный рак полости рта (РПР) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей головы и шеи: ежегодно выявляется около 350000 новых случаев [1-3]. Распространенность РПР на территории РФ за последние 10 лет увеличилась и составила 30,8 на 100 тыс. населения (в 2011 – 23,1 на 100 тыс. населения) [1-3]. Средний возраст больных составляет 61 год; соотношение мужчин и женщин – 2,2:1 [1-3]. Одной из особенностей современной онкологии является увеличение числа больных РПР молодого возраста (до 45 лет), что может быть обусловлено возрастающим канцерогенным действием различных химических агентов окружающей среды, повышенной вирусной нагрузкой или другими факторами [4].

В 2019 году РПР был на 14-м месте среди всех злокачественных новообразований у молодых людей [2]. Уровень заболеваемости РПР возрос в течение последних 4 десятилетий; динамика роста заболевания была выше у пациентов в возрасте до 45 лет, чем у пациентов в возрасте 45 лет и старше [3]. Анализ 19 популяционных исследований из 13 стран выявил 2-3 кратное увеличение заболеваемости РПР у молодых пациентов без вредных привычек на фоне снижения частоты заболеваемости у пациентов группы риска (пожилые мужчины, злоупотребляющие курением и алкоголем).

Среди молодых пациентов наиболее часто диагностировался рак подвижной части языка у женщин [4]. Интересно, что соотношение молодых некурящих женщин с раком языка к общей когорте пациентов с РПР отличается в разных странах: от 5,6% в США до 13,5% в Австралии и 29,1% в Нигерии [5]. Причем

увеличение доли молодых некурящих женщин с раком языка среди всех пациентов с РПП характерно для большинства стран мира, несмотря на различия в образе, уровне жизни и климате. Мультицентровое исследование в странах Юго-Восточной Азии показало увеличение заболеваемости раком языка у молодых женщин на 4,3% ежегодно, что значительно выше, чем у мужчин (1,5%) [5]. Ежегодный рост заболеваемости раком языка у женщин до 45 лет был также выше, чем у женщин старшего возраста [5]. Это привело к тому, что за 10 лет заболеваемость в этой группе больных выросла на 68,9%, а за 32 года – на 385% [6]. Интересно, что опухоль у данной группы пациентов локализуется исключительно на боковой поверхности в средней трети языка [6].

Различные этиологические факторы, в т.ч. инфицирование вирусом папилломы человека, семейный анамнез, иммунодефицит, генетические нарушения и мутагенное/канцерогенное влияние окружающей среды, не ассоциированы с развитием РПП у молодых пациентов. Анализ гендерных различий, в частности гормональных изменений и реакций на стресс, также не выявил никаких связей с РПП в молодом возрасте [5]. В то же время некоторые авторы отмечают, что тенденция увеличения заболеваемости раком языка имеет место в основном в развитых странах, где развернута антитабачная компания на фоне снижения заболеваемости РПП других локализаций (дно полости рта, щека и альвеолярный отросток). На основании этого предполагается, что существует новый этиологический фактор, запускающий канцерогенез в клетках слизистой оболочки языка у молодых лиц [3, 7], установление которого позволит определить меры профилактики и подходы для лечения этого заболевания, которые могут отличаться от общепринятых.

В отличие от пациентов старшего возраста, клиническое течение у молодых людей довольно неоднородно, при этом часто отмечается быстрое прогрессирование заболевания [4, 7-10]. Результаты проведенных исследований демонстрируют более высокий уровень локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у молодых пациентов по сравнению с пожилыми пациентами [4, 7]. В исследовании Jeon JH и соавт. пятилетняя общая выживаемость составила 70% у пожилых пациентов и 42% у молодых пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 73% у пожилых пациентов и 40% у молодых пациентов, а 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 97% у пожилых пациентов и 62% у молодых пациентов. Летальность молодых пациентов с РПП на первом году с момента установки диагноза составила 27,8% [7]. Склонность к высокому прогрессированию опухолевого процесса у молодых больных может быть обусловлена повышенным инвазивным и метастатическим потенциалом РПП, а также малой эффективностью стандартных схем лечения без учета биологических особенностей опухоли.

Современная концепция выбора оптимального варианта лечения больных РПП основывается на междисциплинарном подходе с учетом этиологических факторов, сопутствующей патологии, ожидаемых функциональных и косметических результатов. Общепринятым методом лечения больных местно-распространенными формами РПП является комбинированный, включающий в себя лучевую терапию, химиотерапию и хирургический метод лечения в различной последовательности. Хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли (отступ от края опухоли – 1,5-2 см) с лимфодиссекцией шеи (по показаниям) остается ведущим методом комбинированного лечения РПП [4, 7-10]. Тем не менее, очевидно, что современный прин-

цип лечения должен основываться на глубоком понимании этиологических факторов, приводящих к развитию опухолевого процесса, а также молекулярно-генетического ландшафта самой опухоли.

Цитостатическая терапия рака полости рта у молодых

Препараты платины воздействуют на клеточный цикл и являются основным агентом во многих схемах химиотерапии рака головы и шеи.

Карбоплатин (параплатин) и цисплатин взаимодействуют с нуклеофильными группами ДНК, такими как гуанин-цитозин, и образуют внутри- и межцепочечные ДНК и ДНК-белковые поперечные связи, которые препятствуют синтезу ДНК в S-фазе клеточного цикла и оказывают противоопухолевое действие [11]. Схемы на основе цисплатина и карбоплатина приводят к улучшению общей выживаемости пациентов с раком головы и шеи на 10-20% в течение 3 лет [12]. Однако, карбоплатин демонстрирует большую стабильность и меньшую токсичность по сравнению с цисплатином, и, следовательно, терапия на основе карбоплатина часто назначается пациентам, которые не переносят цисплатин [13]. Паклитаксел является одним из агентов нового класса, известных как таксаны, и представляет собой экстракт коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*). Паклитаксел стабилизирует полимеризацию микротрубочек и останавливает клеточный цикл в митозе. Длительная активация митотической контрольной точки запускает апоптоз или возврат к G0-фазе клеточного цикла без клеточного деления [14]. Проведено исследование, в котором пациенты до 40 лет с раком языка получали неоадьювантное лечение по схеме паклитаксел+карбоплатин. Отмечалась умеренная токсичность лекарственных средств, наиболее часто отмечалась тошнота и аллопеция. Авторы отмечали уменьшение размеров опухоли, что позволило выполнить операцию с меньшим объемом и улучшить функциональные результаты [15]. Кроме того, общая 5-летняя выживаемость молодых пациентов была на 9% выше, чем у пациентов старше 40 лет [15]. Также имеются литературные данные, в которых проведение индукционной химиотерапии, включающей препараты паклитаксела, ифосфамида и карбоплатина не рекомендовано без выявления дополнительных маркеров прогноза и ответа на химио-таргетную терапию у молодых пациентов с раком языка [16].

Таким образом, у больных РПП молодого возраста назначение курсов химиотерапии с препаратами платины и таксанов позволяет несколько улучшить онкологические результаты. Однако требуются дальнейшие рандомизированные исследования эффективности препаратов платины и таксанов в лечении молодых больных РПП.

Молекулярная терапия рака полости рта у молодых

Последние десятилетия ознаменовались открытием молекулярной (таргетной) терапии в онкологии. Подобный подход основывается на воздействии на различные сигнальные пути опухолевой клетки. Такое адресное (таргетное) воздействие на опухолевую клетку позволило значительно повысить эффективность противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время в лечении больных РПП, в том числе и молодого возраста, можно выделить несколько основных сигнальных путей, воз-

действие на которые может позволить достичь определенных клинических эффектов.

Белки EGFR (трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста) представляют семейство рецепторов фактора роста, которые активируют ряд сигнальных путей (MAPK, AKT, ERK и Jak/STAT), ответственных за рост опухоли, пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, инвазию и метастазирование [17-19]. Уровень EGFR повышен более чем у 90% пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [20]. Высокая экспрессия EGFR связана с агрессивным ростом опухоли и плохой выживаемостью пациентов с РПР, как у пациентов молодой возрастной группы, так и пациентов старше 45 лет [18, 20].

В настоящее время используется два основных подхода к воздействию на EGFR: ингибирование активности домена внутриклеточной тирозинкиназы и ингибирование связывания внеклеточного лиганда с использованием моноклональных антител. Ингибиторы тирозинкиназы представляют собой производные хиназолина, низкомолекулярные синтетические молекулы, которые конкурентно блокируют внутриклеточный АТФ-связывающий домен EGFR и ингибируют активацию и фосфорилирование EGFR и его промежуточных соединений [21, 22]. Разработано несколько ингибиторов тирозинкиназного домена EGFR (гефитиниб, лапатиниб), однако ни один из них не показал улучшения показателей выживаемости при раке головы и шеи [23]. Моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) связываются с внеклеточным доменом EGFR и блокируют индуцированную лигандом активацию тирозинкиназы. В клинической практике комбинация цетуксимаба с химиотерапией на основе платины одобрена для использования в качестве первой линии для лечения рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи, включая плоскоклеточный РПР, а монотерапия цетуксимабом является терапией второй линии для резистентного к платине рака головы и шеи [24, 25].

PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь вовлечен в регуляцию пролиферации, роста, выживаемости и лекарственную устойчивость многих типов рака [26]. В рамках данного пути активация протеинкиназ PI3 рецепторами тирозинкиназы приводит к образованию вторичного мессенджера PIP3, который активирует AKT и приводит к активации нескольких мишеней, включая мишень для рапамицина (mTOR). Иммуногистохимический анализ выявил высокие уровни белков AKT и mTOR в значительном числе опухолей полости рта, а экспрессионное профилирование идентифицировало PI3K-AKT как один из путей, активирующихся при РПР [27]. Кроме того, изменение числа копий ДНК в генах, кодирующих белки сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, чаще наблюдаются у пациентов с РПР, в том числе и моложе 45 лет [28, 29]. В доклиническом исследовании продемонстрирована эффективность ингибирования пути PI3K/AKT/mTOR и роста РПР препаратом рапамицин [30]. При этом активация AKT является предиктором низкого ответа на терапию цетуксимабом [31]. Также установлено, что белки ZNF703 [32], FoxM1 [33], PDGF-D [34], Nox1 [35], RACK1 [36], CCL18 [37] и Muc1 [38] участвуют в активации AKT и могут являться мишенями для таргетной терапии. Однако исследований отличий экспрессии данных белков между больными РПР старшего и молодого возраста не обнаружено.

Notch сигнальный путь регулирует клеточную пролиферацию и клеточный цикл [39]. *Notch1* экспрессируется в базальных клетках плоского эпителия полости рта, и его экспрессия снижается при дисплазии и РПР [40]. Различные исследования

показали, что около 9% пациентов с плоскоклеточным РПР имеют инактивирующие мутации в гене *Notch1* [41]. Нарушения передачи сигналов хотя бы в одном звене сигнального пути Notch наблюдаются у 66% пациентов с плоскоклеточным РПР. У больных РПР молодого возраста показан вклад белка JAG2, одного из лигандов Notch, в прогрессирование заболевания [42, 43]. Сигнальный каскад Notch может подавляться следующими химическими агентами: 1) ингибиторы γ -секретазы (GSI), ингибирующие лиганд-индуцированный процессинг рецепторов Notch; 2) моноклональные антитела против Notch, связывающиеся с внеклеточным доменом данного рецептора; 3) ингибиторы дезинтегрин и металлопротеиназы Adam17, подавляющие начальную стадию процессинга рецепторов Notch; 4) блокаторы межбелкового взаимодействия внутриклеточного домена (NICD – Notch Intracellular Domain), препятствующие NICD-опосредованной активации эффекторных генов пути Notch [44-46].

TP53 является наиболее часто мутирующим геном (65–85%) при плоскоклеточном РПР. Мутации в гене *TP53* имеют прогностическое значение для ответа на химиотерапию препаратами на основе платины [47]. Инактивация белка p53 играет важную роль в патогенезе различных солидных злокачественных новообразований, включая рак головы и шеи [47]. Большинство мутаций *TP53* при плоскоклеточном РПР представляют собой миссенс-мутации, часто встречающиеся в центральной ДНК-связывающей области белка p53 [47]. Мутации в 4-м экзоне или 6-м интроне гена *TP53* обычно обнаруживаются в большинстве (около 85%) случаев рака головы и шеи, включая плоскоклеточный РПР [48].

Информация о существенных различиях в мутациях гена *TP53* у пациентов разных возрастных групп и влиянии на течение заболевания и прогноз отсутствует. В ряде случаев сообщается о незначительном отличии количества и типа мутаций *TP53* у пациентов старшего и молодого возраста [49]. Так, поскольку мутации данного гена связаны непосредственно с длительным стажем курения и употребления алкоголя, то они чаще наблюдается у пациентов старшей возрастной группы [49].

Основной лечебной стратегией является эрадикация мутантного белка p53. Гендицин (рекомбинантный аденовирус p53 человека, rAd-p53) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (CFDA) в 2003 г. для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Инфузия rAd-p53 и химиотерапия значительно увеличивали выживаемость пациентов с плоскоклеточным РПР III стадии [50].

Компоненты сигнального каскада митоген-активируемой протеинкиназы ERK, такие как Ras, RAF и MEK, которые активируются в ответ на внеклеточные сигналы, включая факторы роста, цитокины и индукторы стресса, являются центральными регуляторами клеточного цикла, пролиферации и выживаемости [51]. Активация сигнального пути MAPK имеет важное значение в развитии различных типов рака, а генетические изменения, которые активируют этот путь, в основном происходят в рецепторных тирозинкиназах (RTK) Ras и BRAF. Мутации BRAF для опухолей головы и шеи достаточно редки (менее 2%), данных о различиях между пациентами разного возраста нет [51].

Типифарниб является высокоселективным ингибитором фарнезилтрансферазы (FTase), которая облегчает присоединение фарнезильных групп к сигнальным белкам с целью их локализации в клеточной мембране. Все изоформы белков

RAS являются субстратами FTase. Однако только HRAS зависит исключительно от фарнезилирования и может быть нацелен на опосредованное типифарнибом ингибирование FTase [51]. Типифарниб продемонстрировал эффективность в клинических испытаниях II фазы у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с мутациями HRAS (NCT02383927).

Сорафениб представляет собой небольшую молекулу, которая ингибирует RAF киназу и киназу рецептора VEGF посредством ингибирования VEGFR-2, VEGFR-3 и/или PDGFR- β . Данный препарат уже использовался в лечении пациентов с опухолями головы и шеи с мутацией гена Ras и гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста [52]. В настоящее время препарат находится во II фазе исследования в комбинации с карбоплатином и паклитакселом для лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (NCT00494182), а в комбинации с цетуксимабом при рецидивирующем или метастатическом раке головы и шеи (NCT00939627).

Разработаны четыре селективных ингибитора MEK, которые были одобрены в США, включая траметиниб, биниметиниб, селуметиниб и кобиметиниб. Это пероральные, аллостерические, селективные, АТФ-неконкурентные ингибиторы MEK1/2, которые могут вызывать перекрестное ингибирование других мишеней [53-56]. Данных о клинических испытаниях данных препаратов для пациентов с опухолями головы и шеи отсутствуют.

c-Met представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая после связывания со своим лигандом, фактором роста гепатоцитов (HGF), активирует широкий спектр различных клеточных сигнальных путей, в том числе участвующих в пролиферации, миграции и инвазии [57]. Было обнаружено, что селективный ингибитор c-Met JNJ ингибирует жизнеспособность и миграцию клеток и способствует апоптозу в клеточных линиях плоскоклеточного РПР, а также блокирует активацию AKT, ERK1/2 и NF- κ B p65 [58]. Стимуляция c-Met связана с плохим исходом и низкими показателями выживаемости пациентов с РПР как молодого возраста, так и старше 45 лет [59]. Поскольку сигнальные пути c-Met и EGFR взаимосвязаны, блокировка каскада Met-HGFR может иметь терапевтическую ценность при плоскоклеточном РПР, особенно у пациентов с резистентностью к терапии, направленной на EGFR [59].

Различные ингибиторы Met, которые действуют как ингибиторы киназы в местах связывания Met-АТФ, в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования. Тивантиниб представляет собой ингибитор Met-киназы, который исследуется при лечении молодых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями центральной нервной системы и печени и саркоммами (фаза I) (NCT01725191). Проводится рандомизированное исследование II фазы для изучения эффективности цетуксимаба с тивантинибом при рецидивирующем, метастатическом или неоперабельном раке головы и шеи (NCT01696955).

Фиклатузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на HGFR/c-Met путь [60]. Препарат в настоящее время проходит II фазу исследований в комбинированной терапии цетуксимабом у пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (NCT02277197). Фиклатузумаб также проходит клинические испытания в комбинации с цетуксимабом для лечения плоскоклеточного РПР.

Форетиниб является ингибитором рецептора c-Met и рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) (NCT00725764).

Исследование II фазы в монотерапии форетинибом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком головы и шеи продемонстрировало длительную стабилизацию заболевания и хорошую переносимость [61].

Активация сигнального пути JAK/STAT наблюдается при плоскоклеточном РПР, раке молочной и предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого. Предполагается, что высокие уровни STAT3 и его эффекторов усиливают метастатический потенциал рака и повышают его устойчивость к химио-, радио- и таргетной терапии [62]. Путь STAT3 является иммуносупрессивным и может защищать опухолевые клетки от обнаружения и разрушения цитотоксическими Т-лимфоцитами. Это достигается путем индукции продукции цитокинов, включая IL-10, IL-6, TGF- β и VEGF [62]. Путь STAT3 запускается посредством активации семейства цитокиновых рецепторов к IL-6, рецепторов тирозинкиназ, таких как VEGFR, EGFR, киназ семейства Src (SFK) и Janus киназ (JAK). При стимуляции фосфорилированный ядерный STAT3 активирует гены регуляторов клеточного цикла, таких как сурвивин, циклин D1 и BCL-XL [63].

Руксолитиниб является одобренным в США ингибитором JAK для лечения миелофиброза и воздействует на STAT3 [64]. В настоящее время проводится клиническое исследование по изучению эффективности руксолитиниба при РПР. AZD9150, антисмысловый олигонуклеотид, влияющий на трансляцию STAT3, показал противоопухолевую активность в моделях ксенотрансплантатов [65]. В настоящее время исследуется его терапевтический потенциал при метастатическом РПР как в монотерапии, так и в комбинации с MED14736, препаратом, блокирующим связывание белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) с его лигандом [63].

Таким образом, в настоящее время имеется колоссальный недостаток данных об эффективности существующих таргетных препаратов у молодых больных РПР, что указывает на необходимость проведения доклинических и клинических исследований. Кроме того, изучение молекулярно-генетического ландшафта РПР у молодых пациентов позволит не только понять механизмы патогенеза данного заболевания, но и идентифицировать новые потенциальные мишени для таргетной терапии.

Выводы

Современные тенденции в росте числа лиц молодого возраста в контингенте больных РПР ставят новые, сложные задачи, заключающиеся в излечении большинства пациентов с минимальными косметическими и функциональными потерями. В настоящее время не существует дифференцированного подхода к лечению больных РПР с учетом возраста, и используются общепризнанные методы лечения (хирургическое лечение, лучевая и лекарственная терапия). Однако по наблюдению многих специалистов можно отметить, что для больных молодого возраста характерны более низкие онкологические показатели, что заставляет искать новые методологические подходы для их лечения. В этом отношении проведение исследований в области поиска новых молекулярно-генетических маркеров и мишеней лекарственного лечения позволит выделить перспективные направления в лечении больных РПР молодого возраста. Наиболее оптимальным в этом плане является выполнение многоцентровых исследований с целью создания персонализированного подхода для лечения больных РПР молодого возраста с учетом молекулярно-генетических факторов опухолей полости рта.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.В. Старинского, А.О. Шаховадой и др. ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. 2020. 252 с.
- Collaborators GAYAC. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):27-52.
- Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.H. et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304.
- Vered M., Dayan D., Dobriyan A. et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010;136(7):1039-48.
- Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G. 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.
- Satgunaseelan L., Allanson B.M., Asher R. et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020;110:104875.
- Jeon J.H., Kim M.G., Park J.Y. et al. Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2017;39(1):41.
- Tota J.E., Anderson W.F., Coffey C. et al. Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the United States, 1973-2012. *Oral Oncol.* 2017;67:146-52.
- Dos Santos Costa S.F., Brennan P.A., Gomez R.S. et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? *J. Oral Pathol. Med.* 2018;47(6):541-6.
- Park J.O., Sun D.I., Cho K.J. et al. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2010;3(3):161-5.
- Gomes M., Salazar N.P. Chemotherapy: principles in practice--a case study of the Philippines. *Soc. Sci. Med.* 1990;30(7):789-96.
- Xiang M., Colevas A.D., Holsinger F.C. et al. Survival After Definitive Chemoradiotherapy With Concurrent Cisplatin or Carboplatin for Head and Neck Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. New.* 2019;17(9):1065-73.
- Go R.S., Adjei A.A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(1):409-22.
- Schiff P.B., Fant J., Horwitz S.B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature.* 1979;277(5698):665-7.
- Oliver J.R., Wu S.P., Chang C.M. et al. Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults. *Head Neck.* 2019;41(9):2960-8.
- Kies M.S., Boatright D.H., Li G. et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. *Head Neck.* 2012;34(9):1255-62.
- Kordbacheh F., Farah C.S. Current and Emerging Molecular Therapies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(21).
- Lo H.W., Hung M.C. Nuclear EGFR signalling network in cancers: linking EGFR pathway to cell cycle progression, nitric oxide pathway and patient survival. *Br. J. Cancer.* 2006;94(2):184-8.
- Kalyankrishna S., Grandis J.R. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(17):2666-72.
- Huang S.F., Cheng S.D., Chien H.T. et al. Relationship between epidermal growth factor receptor gene copy number and protein expression in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(1):67-72.
- Fung C., Grandis J.R. Emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2010;15(3):355-73.
- Byeon H.K., Ku M., Yang J. Beyond EGFR inhibition: multilateral combat strategies to stop the progression of head and neck cancer. *Exp. Mol. Med.* 2019;51(1):1-14.
- Gregoire V., Hamoir M., Chen C. et al. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Radiother. Oncol.* 2011;100(1):62-9.
- Loeffler-Ragg J., Schwentner I., Sprinzl G.M. et al. EGFR inhibition as a therapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008;17(10):1517-31.
- León X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 2005;17(6):418-24.
- Cully M., You H., Levine A.J. et al. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2006;6(3):184-92.
- Matsuo F.S., Andrade M.F., Loyola A.M. et al. Pathologic significance of AKT, mTOR, and GSK3 β proteins in oral squamous cell carcinoma-affected patients. *Virchows Arch.* 2018;472(6):983-97.
- Martins F., de Sousa S.C., Dos Santos E. et al. PI3K-AKT-mTOR pathway proteins are differently expressed in oral carcinogenesis. *J. Oral Pathol. Med.* 2016;45(10):746-52.
- Zhang H., Liu J., Fu X. et al. Identification of Key Genes and Pathways in Tongue Squamous Cell Carcinoma Using Bioinformatics Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:5924-32.
- Day T.A., Shirai K., O'Brien P.E. et al. Inhibition of mTOR Signaling and Clinical Activity of Rapamycin in Head and Neck Cancer in a Window of Opportunity Trial. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(4):1156-64.
- Lyu J., Song H., Tian Z. et al. Predictive value of pAKT/PTEN expression in oral squamous cell carcinoma treated with cetuximab-based chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016;121(1):67-72.
- Wang H., Deng X., Zhang J. et al. Elevated Expression of Zinc Finger Protein 703 Promotes Cell Proliferation and Metastasis through PI3K/AKT/GSK-3 β Signalling in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;44(3):920-34.
- Yang H., Wen L., Wen M. et al. FoxM1 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells through a c-Met/AKT-dependent positive feedback loop. *Anticancer Drugs.* 2018;29(3):216-26.
- Zhang H., Sun J.D., Yan L.J. et al. PDGF-D/PDGFR β promotes tongue squamous carcinoma cell (TSCC) progression via activating p38/AKT/ERK/EMT signal pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;478(2):845-51.
- Ito K., Ota A., Ono T. et al. Inhibition of Nox1 induces apoptosis by attenuating the AKT signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oncol. Rep.* 2016;36(5):2991-8.
- Zhang X., Liu N., Ma D. et al. Receptor for activated C kinase 1 (RACK1) promotes the progression of OSCC via the AKT/mTOR pathway. *Int. J. Oncol.* 2016;49(2):539-48.
- Jiang X., Wang J., Chen X. et al. Elevated autocrine chemokine ligand 18 expression promotes oral cancer cell growth and invasion via Akt activation. *Oncotarget.* 2016;7(13):16262-72.
- Li P., Xiao L.Y., Tan H. Muc-1 promotes migration and invasion of oral squamous cell carcinoma cells via PI3K-Akt signaling. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(9):10365-74.
- Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science.* 1999;284(5415):770-6.
- Sakamoto K. Notch signaling in oral squamous neoplasia. *Pathol. Int.* 2016;66(11):609-17.
- Pickering C.R., Zhang J., Yoo S.Y. et al. Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers. *Cancer Discov.* 2013;3(7):770-81.
- Hatano K., Saigo C., Kito Y. et al. Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020;6(2):174-80.

43. Fan H., Paiboonrungruan C., Zhang X. et al. Nrf2 regulates cellular behaviors and Notch signaling in oral squamous cell carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;493(1):833-9.
44. Ran Y., Hossain F., Pannuti A. et al. γ -Secretase inhibitors in cancer clinical trials are pharmacologically and functionally distinct. *EMBO Mol. Med.* 2017;9(7):950-66.
45. Lee S.M., Moon J., Redman B.G. et al. Phase 2 study of RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, in metastatic melanoma: SWOG 0933. *Cancer.* 2015;121(3):432-40.
46. Porcheri C., Meisel C.T., Mitsiadis T. Multifactorial Contribution of Notch Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6).
47. Lindemann A., Takahashi H., Patel A.A. et al. Targeting the DNA Damage Response in OSCC with TP53 Mutations. *J Dent Res.* 2018;97(6):635-44.
48. Coutts AS, La Thangue N. The p53 response during DNA damage: impact of transcriptional cofactors. *Biochem. Soc. Symp.* 2006(73):181-9.
49. Braakhuis B.J., Rietbergen M.M., Buijze M. et al. TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients. *Oral Dis.* 2014;20(6):602-8.
50. Zhang S.W., Xiao S.W., Liu C.Q. et al. [Recombinant adenovirus-p53 gene therapy combined with radiotherapy for head and neck squamous-cell carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2005;27(7):426-8.
51. Gilardi M., Wang Z., Proietto M. et al. Tipifarnib as a Precision Therapy for. *Mol. Cancer Ther.* 2020;19(9):1784-96.
52. Williamson S.K., Moon J., Huang C.H. et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(20):3330-5.
53. Yeh T.C., Marsh V., Bernat B.A. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(5):1576-83.
54. Gilmartin A.G., Bleam M.R., Groy A. et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(5):989-1000.
55. Hoeflich K.P., Merchant M., Orr C. et al. Intermittent administration of MEK inhibitor GDC-0973 plus PI3K inhibitor GDC-0941 triggers robust apoptosis and tumor growth inhibition. *Cancer Res.* 2012;72(1):210-9.
56. Cheng Y., Tian H. Current Development Status of MEK Inhibitors. *Molecules.* 2017;22(10).
57. Furge K.A., Kiewlich D., Le P. et al. Suppression of Ras-mediated tumorigenicity and metastasis through inhibition of the Met receptor tyrosine kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001;98(19):10722-7.
58. Sun Z., Liu Q., Ye D. et al. Role of c-Met in the progression of human oral squamous cell carcinoma and its potential as a therapeutic target. *Oncol. Rep.* 2018;39(1):209-16.
59. Zhang Y., Xia M., Jin K. et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):45.
60. Kumar D., Kandl C., Hamilton C.D. et al. Mitigation of Tumor-Associated Fibroblast-Facilitated Head and Neck Cancer Progression With Anti-Hepatocyte Growth Factor Antibody Ficlatuzumab. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;141(12):1133-9.
61. Seiwert T., Sarantopoulos J., Kallender H. et al. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Invest. New Drugs.* 2013;31(2):417-24.
62. Johnston P.A., Grandis J.R. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges. *Mol. Interv.* 2011;11(1):18-26.
63. Alshafi E., Begg K., Amelio I. et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis.* 2019;10(8):540.

Поступила 09.11.2022

Получены положительные отзывы 01.12.22

Принята в печать 08.12.22

Received 09.11.2022

Positive reviews received 01.12.22

Accepted 08.12.22

Вклад авторов: Федорова И.К., Колегова Е.С., Патышева М.Р. – концепция исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, обработка материала, написание текста, техническое редактирование, подготовка статьи, оформление библиографии. Кульбакин Д.Е., Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Каприн А.Д., Аверинская Д.А., Романова М.Э., Шаталов П.А., Шегай П.В., Кудашкина Д.С., Вялов А.С., Циклаури В.Т., Саприна О.А., Сукорцева Н.С., Самойлова С.И. – концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, научное редактирование. Денисов Е.В., Чойнзонов Е.Л., Поляков А.П., Яковлева Л.П., Кропотов М.А., Решетов И.В. – концепция исследования, анализ, интерпретация данных, научное редактирование.

Contribution of the authors: Fedorova I.K., Kolegova E.S., Patysheva M.R. – research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, material processing, text writing, article preparation, technical editing, bibliography design. Kulbakin D.E., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegai P.V., Kudashkina D.S., Vyalov A.S., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilo S.I. – research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, text writing, scientific editing. Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Reshetov I.V. – research concept, analysis, data interpretation, scientific editing.

Информация об авторах:

Федорова Ирина Казановна – аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: irina_fedorova96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Кульбакин Денис Евгеньевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: kulbakin_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Колегова Елена Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Патышева Марина Ринатовна – младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: starin5@ya.ru. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Денисов Евгений Владимирович – к.б.н., заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Чойнзонов Евгений Лхамачыренович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: choynzonov@tnimc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Поляков Андрей Павлович – д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Мордовский Александр Валентинович – к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Ребрикова Ирина Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: contact@nmicr.ru. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Аверинская Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник отдела трансляционной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: doraledum@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Романова Марина Эдуардовна — к.б.н., заведующая отделом трансляционной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: m82p@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., руководитель молекулярно-генетической службы ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Шегай Петр Викторович — к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9755-1164.

Кудашкина Дарья Сергеевна — аспирант отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Яковлева Лилия Павловна — к.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-7356-8321.

Вялов Алексей Сергеевич — младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Кропотов Михаил Алексеевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением N10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Циклаури Василий Тамазиевич — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения N10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Саприна Оксана Александровна — к.м.н., заведующий отделением пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Сукорцева Наталья Сергеевна — ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Самойлова Светлана Ивановна — доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр.4; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Information about the authors:

Fedorova Irina Kazanovna — Postgraduate student of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: irina_fedorova96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Kulbakin Denis Evgenievich — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: kulbakin_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Kolegova Elena Sergeevna — Ph. D. (Med.), Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Patysheva Marina Rinatovna — Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: starin5@ya.ru. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Denisov Evgeniy Vladimirovich — Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Choinzonov Evgeny Lkhamatsyrenovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk NRMС. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: choynzonov@trnmc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Polyakov Andrey Pavlovich — Dr. Sci. (Med.), Head of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Mordovsky Alexander Valentinovich — Ph. D. (Med.), researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Rebrikova Irina Valerievna — Ph. D. (Med.), Senior Researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Kaprin Andrey Dmitrievich - Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: contact@nmicr.ru. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Averinskaya Daria Alekseevna — Junior Researcher of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: doraledum@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Romanova Marina Eduardovna — Ph. D. (Biol.), Head of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: m82p@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Shatalov Petr Alekseevich — Ph. D. (Biol.), Head of the Molecular Genetic Service of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Shegai Petr Viktorovich — Ph. D. (Med.), Deputy General Director for Science of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9755-1164.

Kudashkina Daria Sergeevna – postgraduate student of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Yakovleva Liliya Pavlovna – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department. Address: 111123, Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru. ORCID: 0000-002-7356-8321.

Vyalov Aleksey Sergeevich – Junior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department. Address: 111123, Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Kropotov Mikhail Alekseevich – Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Tsiklauri Vasily Tamazjevich – Ph. D. (Med.), Oncologist of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522,

Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Saprina Oksana Alexandrovna – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Plastic Surgery of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Sukortseva Natalya Sergeevna – Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Samoilova Svetlana Ivanovna – Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

Reshetov Igor Vladimirovich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.