

© 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 2

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, 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. Samoilo⁵, I.V. Reshetov⁵, E.L. Choinzonov¹

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 2

И.К. Федорова¹, Д.Е. Кульбакин¹, Е.С. Колегова¹, М.Р. Патышева¹, Е.В. Денисов¹, 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. Кропотов⁴, В.Т. Циклаури⁴, О.А. Саприна⁴, Н.С. Сукорцева⁵, С.И. Самойлова⁵, И.В. Решетов⁵, Е.Л. Чойнзонов¹

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 РФ, Москва, Россия

³ФБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия

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

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

口腔癌青年人的治疗现状与展望（青年口腔癌的病因学与发病机制）第2部分

I.K. Fedorova¹, D.E. Kulbakin¹, E.S. Kolegova¹, M.R. Patysheva¹, E.V. Denisov¹, 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. Samoilo⁵, I.V. Reshetov⁵, E.L. Choinzonov¹

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.2023.11.1.74-84

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: immunotherapy, radiation and phototherapy, hyperthermia, surgical treatment, and also discusses the prospects for antibiotic therapy and regulation of the epigenetic landscape of oral cancer in young adults.

Key words: oral cancer, young adults, therapy, immunotherapy, radiotherapy, phototherapy, hyperthermia, reconstructive plastic surgery, antibiotic therapy, epigenetic regulation

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., 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., Choinzonov E.L. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):74–84

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 больных данной категории: иммунотерапия, лучевая и фототерапия, гипертермия, хирургическое лечение, а также обсуждены перспективы антибиотикотерапии и регуляции эпигенетического ландшафта рака полости рта у молодых пациентов.

Ключевые слова: рак полости рта, молодые, терапия, иммунотерапия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, гипертермия, реконструктивно-пластические операции, антибиотикотерапия, эпигенетическая регуляция

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., 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., Сукурцева Н.С., Самойлова С.И., Решетов И.В., Чойнзонов Е.Л. Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 2. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(1):74–84

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

这篇综述致力于研究年轻人口腔癌症治疗的现状和前景。

本文分析了这类患者可能的治疗方法：免疫疗法、放射和光疗、热疗、外科治疗，并讨论了抗生素治疗的前景和年轻人口腔癌症表观遗传景观的调控。

关键词：口腔癌症、年轻人、治疗、免疫治疗、放射治疗、光疗、热疗、重建整形手术、抗生素治疗、表观遗传调节

利益冲突：提交人没有需要声明的利益冲突。

资助：这项工作得到了俄罗斯科学基金会（基金№ 22-15-00308）。

引用: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., 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., Choinzonov E.L. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 2. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):74–84

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

Рак головы и шеи является седьмым по распространенности типом рака во всем мире, почти в половине случаев поражая ротовую полость [1]. Чаще всего (около 60%) рак полости рта (РПР) диагностируется на III–IV стадиях, что определяет плохой прогноз

выживания пролеченных больных. Ежегодно в мире от РПР умирают более 180 000 человек, большинство из которых трудоспособного возраста [1, 2]. Рак головы и шеи обычно считается заболеванием пожилых людей. Хотя в последние годы продемонстрировано, что заболеваемость РПР растет среди младших возрастных групп (в возрасте до 45 лет) практически во всех странах [2–4].

РПР – это сложное многофакторное заболевание, ассоциированное с различными молекулярными повреждениями [5]. Молекулярные поражения включают соматические мутации и эпигенетические модификации, что приводит к нарушению регуляции экспрессии генов и, как следствие, изменению уровня транскриптов, белков и метаболитов. Опухолевые рост и прогрессия являются результатом кумулятивных изменений в различных путях, ведущих к повреждению ДНК, чрезмерной пролиферации, ангиогенезу, ингибированию апоптоза, инвазии в окружающие ткани и отдаленному метастазированию [5].

Современная концепция выбора оптимального варианта лечения больных РПР основывается на междисциплинарном подходе с учетом этиологических факторов, сопутствующей патологии, ожидаемых функциональных и косметических результатов. Общепринятым методом лечения больных местнораспространенными формами РПР является комбинированный, включающий в себя лучевую терапию (ЛТ), химиотерапию и хирургический метод лечения в различной последовательности [4, 6]. Тем не менее, очевидно, что современный принцип лечения должен учитывать этиологические факторы заболевания, а также молекулярно-генетические характеристики опухоли.

Иммунотерапия РПР у молодых

На данный момент не существует различий в рекомендациях по лекарственному лечению и применению иммунотерапии для больных РПР молодого и старшего возраста, хотя разница в этиологии и клиническом течении позволяет предполагать, что данные категории пациентов могут иметь и различные приоритеты в назначении лекарственного лечения, возможно, с наибольшим преимуществом для иммунотерапевтических препаратов.

До появления иммунотерапии варианты лечения второй линии рака головы и шеи, рефрактерного к химиотерапии на основе платины, основывались на применении цетуксимаба, таксанов или метотрексата [7, 8]. Доля ответов, достигнутых этими препаратами, варьировалась от 4 до 14% с медианой безрецидивной выживаемости, равной всего 2–3 месяцам [7, 8].

В 2016 г. были одобрены первые иммунотерапевтические препараты пембролизумаб и ниволумаб, ингибирующие контрольную точку PD-L1/PD-1, для лечения пациентов с рецидивирующей плоскоклеточной карциномой головы и шеи, невосприимчивой к лечению препаратами платины. KEYNOTE-012 было одним из первых исследований, продемонстрировавших стойкий ответ на пембролизумаб у пациентов с платинорезистентным метастатическим или рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ при общей частоте ответа 16% [9, 10]. Вскоре после этого данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate 141, в котором принял участие 361 пациент, показали улучшение общей выживаемости и качества жизни по сравнению со стандартной системной терапией платинорезистентного заболевания [11]. В этом исследовании ниволумаб удвоил показатели общей выживаемости через 1 год (36% при применении ниволумаба против 17% при химиотерапии). В 2017 г. комиссия Европейского медицинского агентства одобрила применение ниволумаба для лечения пациентов с раком головы и шеи, а вскоре после этого рекомендовала монотерапию пембролизумабом для лечения рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи у пациентов старше 18 лет. Критериями назначения терапии были экспрессия PD-L1 с показателем индекса содержания PD-L1 позитивных клеток к общему числу опухолевых клеток (combined positive score, CPS)

в опухоли $\geq 50\%$ либо прогрессирование на фоне терапии препаратами платины [12]. В 2019 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрено ингибирование PD-1 в качестве первой линии для пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком, предложив использование пембролизумаба в комбинации с препаратами платины и фторурацилом для всех пациентов с данной патологией [13]. Эти рекомендации послужили основой для изменения парадигмы лечения пациентов с опухолями головы и шеи и дали понимание роли иммунотерапии при этом заболевании.

Поскольку основную группу больных раком головы и шеи составляют лица старше 65 лет [14], важный вопрос заключается в том, различается ли эффективность иммунотерапии в разных возрастных группах. Исследование CheckMate 141 показало, что ниволумаб улучшал общую выживаемость у лиц моложе и старше 65 лет с одинаковой частотой побочных эффектов во всех возрастных группах [14]. Интересно, что молодые больные раком головы и шеи с преобладанием экспрессии CD163, характерного для макрофагов, обладающих проопухолевой активностью над экспрессией CD8, маркером Т-киллеров в сочетании с повышенным уровнем PD-L1 в ткани опухоли имели плохой прогноз в отношении сроков безрецидивной выживаемости [14].

Путь PD-1/PD-L1 является ключевым механизмом иммунного ответа при плоскоклеточном раке и потенциальной терапевтической мишенью. Анти-PD1/PD-L1 агенты блокируют иммуносупрессивную активность опухолей и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [15]. Биологическое обоснование нацеливания на анти-PD1/PD-L1 путь при плоскоклеточном раке было подкреплено недавними крупными клиническими испытаниями, демонстрирующими улучшенные результаты иммунотерапии по сравнению со стандартной терапией [14]. В отношении опухолей ротовой полости молодых пациентов имеются предпосылки для применения иммунотерапевтических препаратов, что основано на нескольких наблюдениях. В то время как активное вовлечение иммунной системы может способствовать развитию плоскоклеточного рака органов головы и шеи, для микроокружения молодых пациентов с РПР, напротив, характерна супрессия иммунного ответа [16]. У многих пациентов молодого возраста наблюдается нарушение инфильтрации опухолевых Т-лимфоцитов на фоне повышения уровня факторов иммунного истощения, таких как FOXP3 и ICOS [17], и функций Т-киллеров [18], а также снижение мутационной нагрузки [18]. У пациентов моложе 44 лет в опухолевом микроокружении отмечалась сниженная экспрессия Tregs и CTLA4 [19]. Для молодых пациенток с РПР также показано повышенное содержание транскриптов PD-1/PD-L1 [19]. При этом группа больных, которая отличалась низким содержанием цитотоксических CD8+ лимфоцитов в опухоли, показала повышенный риск рецидивов [19].

В настоящее время неоадьювантное иммунотерапевтическое лечение РПР не одобрено. Однако этот подход интенсивно изучается в крупных клинических исследованиях (NCT02296684, NCT02641093, NCT03765918, NCT02882282, NCT03721757, NCT03021993, NCT03172624, NCT04862650). В опубликованном в 2020 г. исследовании II фазы неоадьювантное применение пембролизумаба за 2–3 недели до операции не было связано с выраженными побочными эффектами и приводило к 44% частичному ответу у молодых женщин с РПР [20]. Также описаны отдельные случаи успешного применения пембролизумаба у молодых пациенток с РПР в неоадьювантном режиме [21].

Одной из значимых проблем при интерпретации клинических испытаний иммунотерапии по сравнению с химиотерапией является оценка ответа на лечение. Эффективность терапии традиционно измеряется с использованием критериев RECIST, разработанных для пациентов, получающих химиотерапию [22]. Рекомендации RECIST предполагают, что ранний рост опухоли при лечении указывает на прогрессирование заболевания. Однако использование стандартных критериев RECIST для оценки ответа при иммунотерапии может привести к неправильному определению прогрессирования заболевания и преждевременному прекращению лечения. В то время как химиотерапия может демонстрировать отчетливый ответ при иммунотерапии возможна ранняя псевдопрогрессия в результате инфильтрации опухоли иммунными клетками, за которой следует объективный ответ [23].

Поскольку основательной доказательной базы для выбора иммунотерапии в качестве монорежима нет, в настоящий момент этот подход является методом лечения РПР молодых пациентов в случаях, когда нет возможности проведения хирургического или лучевого лечения. Подробные клинические рекомендации по предварительному отбору пациентов, подходящих для иммунотерапии, включая сроки, дозировку и число циклов неоадьювантного либо адьювантного лечения, еще не разработаны. Проводимые в настоящий момент испытания нацелены на дополнительные исследования по оценке критериев отбора пациентов и вариантов контроля лечения при иммунотерапии РПР. Данные исследования находятся на этапе разработки, и не исключается, что их результаты приведут к изменению существующей в настоящее время клинической практики лечения молодых пациентов с РПР.

Радио- и фототерапия/гипертермия РПР у молодых

Использование послеоперационной ЛТ в комбинированном лечении улучшает прогноз заболевания и влияет на показатели выживаемости у пациентов с местно-распространенными формами РПР (T3-T4), близкими или положительными краями резекции, периневральной или сосудистой инвазией, наличием метастатических лимфатических узлов (N1-3) и экстракапсулярным ростом [24]. ЛТ как самостоятельный вид лечения применяется в 17% всех случаев РПР [25].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ от 2020 г., пациентам с плоскоклеточным РПР вне зависимости от возраста при противопоказаниях к хирургическому лечению, нерезектабельном опухолевом процессе или отказе от хирургического лечения и наличии показаний к дистанционной ЛТ в самостоятельном варианте рекомендуется ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы в дозе 66–70 Грей (Гр) (1,8–2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течение 6–7 недель на локорегионарную область, включая дозу 50–54 Гр (1,8–2,0 Гр/фракция) на зону лимфатических узлов.

ЛТ используется в составе комбинированного лечения пациентов с местно-распространенными стадиями опухолей или при наличии факторов риска развития локорегионарного рецидива. При R0 на область удаленной первичной опухоли и регионарных метастазов рекомендуется доза не менее 60 Гр (2,0 Гр/фракция). При R+ рекомендованная суммарная доза излучения составляет не менее 66 Гр (2,0 Гр/фракция). На локорегионарную область, включая неизменные регионарные лимфоузлы, суммарная

доза составляет 50–54 Гр (1,8–2,0 Гр/фракция). Несмотря на проведение стандартного комбинированного лечения у пациентов молодого возраста с плоскоклеточным РПР, показатели общей и безрецидивной выживаемости хуже [26]. Учитывая эти данные, некоторые авторы рекомендуют проведение более агрессивного лечения [27].

Методы ЛТ и химиолучевой терапии (ХЛТ) обладают высоким потенциалом прямого повреждения здоровых тканей полости рта. Ранние осложнения ЛТ/ХЛТ обычно развиваются в начале периода ЛТ и сохраняются в течение 2–3 недель после завершения лечения, тогда как поздние осложнения могут проявиться в любое время после завершения лечения, в период от нескольких недель до нескольких лет. Известно, что у пациентов, получавших ЛТ на зону полости рта, в 90–100% случаев развиваются осложнения. К этим осложнениям относятся оральный мукозит, дисгевзия, ксеростомия, связанная с потерей функции слюнных желез и остеорадионекроз [27–29].

Одним из современных методов физического воздействия на первичный очаг опухоли является гипертермия. Гипертермия – это состояние, при котором температура тела повышается выше физиологической нормы. Терапия гипертермией включает в себя контролируемое локальное или избирательное повышение температуры в нужной анатомической области. Температурный диапазон от 40 до 43 °С чаще всего используется в контексте гипертермии при лечении рака [30]. В большинстве случаев гипертермию применяют в сочетании с другими методами лечения для повышения их эффективности, например, накопительного эффекта лекарственных препаратов за счет повышенной температуры опухоли [31]. Очень часто гипертермию сочетают с химиотерапией или ЛТ [32]. Гипертермия является радиосенсибилизатором, который повышает чувствительность опухолевых клеток к облучению путем ингибирования репарации ДНК и увеличения агрегации поврежденных ядерных белков [33, 34]. Кроме того, связанный с гипертермией повышенный кровоток и сосудистая проницаемость в нагретой области опухоли также способствуют более высоким внутриопухолевым и перипухолевым концентрациям лекарственных средств, что повышает эффективность химиотерапии [33]. Таким образом, гипертермия действует как дополнение к ЛТ, химиотерапии и молекулярной таргетной монотерапии.

Несмотря на то что гипертермия обычно используется в качестве дополнительного метода, она может непосредственно способствовать гибели клеток, вызывая повреждение белково-липидной клеточной мембраны, а также вызывать денатурацию внутриклеточных белков, в т.ч. белков цитоскелета [35]. Также гипертермия может приводить к разрушению белков, ответственных за репарацию повреждений ДНК, вызванных химиотерапией, и таким образом ингибировать репарацию двухцепочечных разрывов ДНК в процессе гомологичной рекомбинации [35]. Гипертермия, как вспомогательный вид лечения, может успешно быть использована у пациентов молодого и пожилого возраста в качестве радиосенсибилизатора к проводимой ЛТ или в качестве повышения эффективности химиотаргетной терапии [34].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это малоинвазивный метод лечения, применяемый при лечении опухолей различной анатомической локализации. В основе ФДТ лежат три компонента: фотосенсибилизатор (химиотерапевтическое вещество), свет (лазер) и кислород. На эффективность ФДТ влияют несколько факторов: концентрация фотосенсибилизатора в патологической ткани, интенсивность света и мощность дозы, доступность кислорода, локализация фотосенсибилизатора внутри клетки.

В результате реакция трех компонентов приводит к ишемии и в дальнейшем к апоптозу клеток опухоли [36]. ФДТ обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения, такими как минимальная инвазивность, повторяемость без кумулятивной токсичности, пространственный и временной контроль, удовлетворительные функциональные и косметические результаты, минимальные отдаленные осложнения и улучшение качества жизни пациентов [37]. Основным преимуществом ФДТ является возможность фокусированного воздействия в зоне патологического очага, что снижает повреждение окружающей здоровой ткани [38].

Несмотря на преимущества ФДТ, ее клиническое применение в терапии рака ограничено поверхностным расположением опухоли, что связано с ограниченной глубиной проникновения света в ткани. Когда излучение видимого света взаимодействует с тканями, явления отражения, преломления, рассеивания и поглощения способствуют общему снижению интенсивности света, что приводит к неэффективности лечения [39].

Достижение хорошего косметического и функционального результата при лечении больных РПР молодого возраста является важной задачей. В виду чего сами пациенты и их лечащие врачи стараются выбирать более щадящие методы лечения (ХЛТ, ФДТ) по сравнению с хирургическим лечением. Однако, как показывает мировой опыт, подобная тактика часто не приносит желаемого эффекта из-за развития ранних рецидивов, воспалительно-трофических изменений тканей после воздействия ЛТ. В дальнейшем хирургам приходится выполнять более широкие резекции в худших условиях, связанных с ранним или поздними лучевыми осложнениями. На сегодняшний день не существует различий в методиках проведения ЛТ или ХЛТ у пациентов молодого и старшего возраста.

Хирургическое лечение с реконструктивно-пластическим этапом у молодых пациентов с РПР

Несмотря на стремительное развитие лекарственной и ЛТ в лечении РПР, хирургический этап по-прежнему остается наиболее эффективным методом лечения больных данной группы [40]. В последние годы показатели качества жизни вызывают огромный интерес в изучении лечения пациентов с РПР, становясь вторичными конечными точками огромного ряда исследований, в то время как онкологические результаты общей и безрецидивной выживаемости, безусловно, являются основными результатами лечения.

Как известно, операции на органах полости рта сопряжены с утратой физиологических и социально значимых функций человека: глотания, жевания, речи, что приводит к значимому снижению качества жизни, депрессии, безработице и высокой степени социальной дезадаптации пациентов, составляющих основу работоспособного населения [40]. Хотя эти проблемы характерны для большинства пациентов с РПР, они более выражены у молодых пациентов. В связи с этим качественное и функциональное устранение послеоперационного дефекта у молодых пациентов является одним из социально-экономически значимых этапов проводимого лечения.

При хирургическом лечении наименее травматичным является трансоральный доступ, который обычно используется для ранних стадий опухолей переднего отдела дна полости рта, альвеолярного края нижней или верхней челюстей и языка. Более инвазивный подход, с выполнением мандибулотомии

или фаринготомии, становится необходимым при опухолях, расположенных в задних отделах полости рта или при наличии ограничения открывания рта за счет тризма [40]. С развитием и внедрением в хирургическую работу увеличительных оптических инструментов, таких как операционный микроскоп и видеоэндоскоп, возможности применения трансоральной хирургии расширились. Появились такие направления, как трансоральная лазерная микрохирургия, трансоральная роботизированная хирургия и трансоральная ультразвуковая хирургия [41]. Однако при тесном прилегании или инвазии опухоли к костным структурам нижней или верхней челюсти возникает необходимость выполнения краевой либо сегментарной их резекции.

Ввиду выполнения подобных обширных хирургических резекций неизбежно возникает вопрос адекватного устранения послеоперационных дефектов. В настоящее время существует множество вариантов реконструкции различных анатомических структур полости рта с применением как перемещенных, так и свободных реваскуляризированных аутоотканей. Несомненно, на сегодняшний день лечение больных опухолями головы и шеи с использованием одномоментной микрохирургической реконструкции позволяет сохранить преемственность и сроки проведения комбинированного или комплексного лечения [27]. С другой стороны, использование перемещенных (ротированных) кожно-фасциальных или кожно-мышечных лоскутов с области шеи не является методом выбора у молодых больных ввиду выраженного косметического и функционального дефицита в донорской области, а также худших функциональных результатов реконструкции полости рта по сравнению со свободными реваскуляризированными лоскутами.

Мета-анализ современных клинических данных демонстрирует преимущества в использовании реиннервированных, реваскуляризированных аутооттрансплантатов над перемещенными [42]. Важным аспектом хирургического лечения является сокращение сроков послеоперационного восстановления после расширенных операций и снижение осложнений при проведении адьювантной терапии.

Традиционно метод выбора реконструкции определяется в зависимости от объема и расположения дефекта. Сохранение формы и функции оставшегося органа также имеет решающее значение. Однако применительно к пациентам молодого возраста очень важен индивидуальный подход в выборе места для формирования аутооттрансплантата. Поэтому в настоящее время все большее значение приобретает «донорский ущерб». Это необходимо учитывать у молодых пациентов, потому что ряд методов реконструкции предполагает образование выраженного косметического дефекта в донорской области, что влияет на эстетический результат хирургического лечения и как следствие приводит к заметному снижению качества жизни. По этой причине на данный момент предпочтение должно отдаваться лоскутам, после формирования которых травма донорской области соотносима с лучшими эстетическими результатами, но при этом должны сохраняться в той же мере функциональные результаты реконструкции [42]. Таким требованиям в большей степени отвечают перфорантные лоскуты с проксимальных отделов конечностей (бедро, плечо), либо с области спины и живота. Дефект в донорской области в этом случае менее заметен и часто не сопряжен с функциональным дефицитом.

Ведение пациентов в послеоперационном периоде после реконструктивных операций с использованием свободных реваскуляризированных лоскутов кардинально не меняется в зависимости от их возраста. В исследовании, посвященном

сравнительному анализу частоты возникновения осложнений у пациентов после микрохирургической реконструкции, доказано, что возраст не является значимым фактором развития хирургических осложнений [42]. В то же время увеличение возраста пациентов коррелирует с накоплением сопутствующих патологий, а коморбидность в свою очередь влияет на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде, связанных с системными нарушениями в организме (сердечно-сосудистая, легочная недостаточность, развитие тромбозов, нарушения мозгового кровообращения и т.д.) [42]. Развитие осложнений после операции увеличивает длительность нахождения пациента в стационаре. В связи с этим установлено, что пациенты молодого возраста занимают меньше койко-дней в клинике по сравнению с пациентами старшего возраста, раньше реабилитируются и приступают к следующим этапам комбинированного лечения.

Из всего вышесказанного следует, что варианты хирургического лечения, в т.ч. с реконструктивно-пластическим этапом, пациентов с РПП в настоящее время не зависят от возрастной группы и основываются в первую очередь на распространенности опухолевого процесса.

Возможности антибиотикотерапии РПП у молодых

Термин микробиом в широком смысле означает коллективный геном сложных сообществ бактерий, архей, вирусов, грибов и протистов, каждое из которых играет важную роль в поддержании микробного разнообразия. База данных микробиома человека насчитывает более 700 бактериальных штаммов в полости рта [43].

Изменение нормальной резидентной бактериальной флоры полости рта на нерезидентные патогенные микробы при воздействии известных этиологических факторов, таких как курение и употребление алкоголя, способствует канцерогенезу полости рта [43]. Патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, включая нитрозамины и ацетальдегид, стимулируют воспаление, способствуют усилению клеточной пролиферации, мутагенезу, активации онкогенов и ангиогенезу, что приводит к развитию РПП [44].

Микробиота полости рта является потенциальным биомаркером возникновения и прогноза плоскоклеточного РПП. В ряде исследований описаны наиболее часто встречающиеся (до 80% случаев) 3 вида бактерий при РПП: *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis* [45]. Также при плоскоклеточном РПП отмечается повышенная концентрация грибов *Rhodotorula*, *Geotrichum* и *Pneumocystis* и микроспоридий *Phialophora* [45]. В ткани РПП также часто распространены *Acinetobacter* и *Fusobacterium* [46]. Повышенная концентрация данных бактерий была обнаружена преимущественно на поздних стадиях РПП. Предполагается, что развитие инфекционных осложнений и местного воспаления является потенциальным фактором риска прогрессирования плоскоклеточного РПП [46].

Сообщается, что патогенные микроорганизмы *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* способствуют прогрессированию РПП, вызывая хроническое воспаление и нарушая местный иммунный ответ [47]. *P. gingivalis* индуцирует гиперэкспрессию рецепторов В7-Н1 и В7-DC в эпителиальных клетках полости рта, которые ответственны за развитие хронического воспаления за счет повышенной продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α . *P. gingivalis*

и *F. nucleatum* ответственны за клеточную инвазию при плоскоклеточном РПП [48]. *P. gingivalis* индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход за счет подавления E-кадгерина и накопления в ядре β -катенина, что обуславливает агрессивность и высокий метастатический потенциал РПП [43]. *F. nucleatum* активирует гиперпродукцию матриксной металлопротеиназы 13 (коллагеназы 3) за счет активации митоген-активируемой протеинкиназы p38 и Etk/BMX, киназы p70 S6 и ГТФазы RhoA, которые ответственны за клеточную инвазию и миграцию [49]. *F. nucleatum* синергетически с другими бактериями, грибами и вирусами может индуцировать провоспалительную и проопуховую микросреду за счет активации инфильтрирующих опухолевых иммунных клеток [50].

Проведенный анализ микробиоты РПП у молодых и пожилых пациентов показал, что в обеих группах часто присутствуют Proteobacteria. Протеобактерии наблюдаются в микробиоте ткани РПП, поскольку кислая и анаэробная среда подходит для роста представителей этого типа [51]. Однако на уровне рода было обнаружено, что относительная численность *Ochrobactrum*, *Prevotella* и *Ralstonia* была значительно выше у молодых пациентов [52]. Кроме того, показано, что в слюне молодых здоровых людей выше уровень *Porphyromonas endodontalis*, *Alloprevotella tanneriae*, *Filifactor alocis*, *Treponema*, *Lautropia Mirabilis* и *Pseudopropionibacterium* sp._HMT_194 по сравнению со слюной пожилых здоровых людей [53].

Современный подход к персонализированному лечению онкологических больных может включать воздействие на микробиом с помощью синбиотиков (пробиотики и пребиотики), антибиотиков или диеты [54–57]. На животных моделях показано, что пробиотики обладают протективным эффектом в отношении развития рака, а некоторые пробиотические штаммы снижают частоту воспалительных и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [58]. Большинство коммерческих пробиотических продуктов, как правило, безопасны и могут улучшать местный иммунитет, воздействуя на микробиоту и иммунный ответ [59]. Соответственно, можно предположить, что пробиотические штаммы могут быть использованы и для профилактики и/или в терапии РПП [60]. Было показано, что таблетки *Lactobacillus brevis* CD2 снижают тяжесть и частоту возникновения мукозита, вызванного ХЛТ, у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [61, 62].

Таким образом, для комплексного подхода и определения стратегии лечения молодых пациентов с РПП важно определять виды бактерий, потенциально ответственные за развитие данного заболевания. Изучение микробных сообществ полости рта молодых пациентов может также предоставить информацию о новых диагностических и прогностических маркерах плоскоклеточного РПП.

Возможности эпигенетической регуляции в терапии РПП у молодых

Изменение эпигенетического ландшафта клеток является одним из механизмов канцерогенеза и прогрессирования злокачественных новообразований [63]. Эпигенетические модификации представляют собой обратимые изменения, не связанные с изменением структуры ДНК, которые могут наследоваться и сохраняться в течение нескольких поколений. Недавние исследования показывали, что эпигенетическое перепрограммирование опухолевых стволовых клеток является ключевым этапом ранней опухолевой прогрессии [65].

Одним из наиболее изученных эпигенетических процессов является метилирование ДНК в основном CpG островков, которые состоят из динуклеотидных повторов CpG (гуанин-цитозин), чаще расположенных в промоторных областях генов [66, 67]. Гипометилирование большей части генома является характерной чертой злокачественных новообразований и приводит к повышенной хромосомной нестабильности из-за транскрипции повторяющихся элементов и активации протоонкогенов. Противоположный процесс, гиперметилирование, затрагивает гены-супрессоры опухолевого роста и способствует нарушению механизмов регуляции клеточного цикла, усилению пролиферации и снижению апоптоза [65].

При РПР определенные факторы риска, такие как табак и алкоголь, а также хроническое воспаление слизистой оболочки полости рта, связаны с нарушением метилирования ДНК. Например, у курильщиков РПР ассоциирован с общим гипометилированием [68], в то время как потребление алкоголя приводит к гиперметилированию CpG сайтов генома [69]. Эпигенетический статус может также использоваться в качестве инструмента прогноза, где гиперметилирование промотора гена DAPK является независимым фактором, влияющим на общую выживаемость больных плоскоклеточным РПР [70].

Поддержание эпигенетического ландшафта клеток также осуществляется длинными некодирующими РНК (lncRNAs) и микроРНК [65]. Изменение экспрессии микроРНК является одним из ключевых событий в развитии, инвазии и метастазировании рака. miR-34 являются наиболее изученными микроРНК, обладающими супрессорными функциями при многих типах злокачественных новообразований, включая РПР. В клеточных линиях РПР обнаружена сниженная экспрессия miR-34a, miR-137, miR-193a и miR-203. Поскольку эти микроРНК расположены вблизи CpG-островков, нарушение их экспрессии может быть связано с гиперметилированием промоторных областей [71]. Изменение экспрессии miR-200 и s/miR-205, характерных для клеток РПР, связано со степенью дифференцировки. Более того экспрессия miR-200 и s/miR-205 снижается в CD44 позитивных опухолевых стволовых клетках [72]. Что касается молодых больных РПР (<30 лет), в частности раком языка, то для них характерен высокий уровень микроРНК let-7c, miR-130a-3p, miR-361-5p, miR-99a-5p, miR-29c-3p и let-7d-5p по сравнению с пациентами старшего возраста [73].

Обратимость эпигенетических модификаций открывает возможность для новых терапевтических стратегий, поиска диагностических и прогностических маркеров [74]. Хотя на данный момент подходы, основанные на изменении эпигенетического ландшафта клеток, находятся в зачаточном состоянии, некоторые из них показали высокую эффективность на моделях *in vitro*. Многообещающими являются использование миметиков микроРНК, либо подавление специфических микроРНК. Целью подходов, использующих синтетические молекулы малой двухцепочечной РНК с последовательностью и функцией, идентичными зрелым эндогенным микроРНК (миметики, микроРНК), является подавление экспрессии онкогенов. Другой вариант терапии представляет собой подавление микроРНК, которые ингибируют экспрессию генов онкосупрессоров. Тем не менее предлагаемые подходы требуют клинических испытаний.

Выводы

Проблема омоложения злокачественных опухолей различных локализаций чрезвычайно актуальна, не исключение и

РПР. При этом последние являются высоко агрессивными и часто рецидивирующими у пациентов молодого возраста. Предполагается, что РПР у молодых больных является отдельной клинической формой и характеризуется специфической этиологией и патогенезом. Однако в настоящее время не существует особого подхода к лечению больных РПР с учетом возраста, и используются общепризнанные методы (хирургическое лечение, ЛТ и лекарственная терапия). Необходимо проведение дополнительных исследований для поиска новых молекулярно-генетических маркеров и мишеней лекарственного лечения, что позволит выделить перспективные направления в лечении больных РПР молодого возраста. Изучение микробиома полости рта позволит определить особенности его количественного и качественного состава у молодых пациентов с РПР и предложить новые решения для его коррекции с целью предотвращения развития рака, ранней диагностики, лечения и прогнозирования. Наиболее оптимальным в этом плане является выполнение многоцентровых исследований с целью создания персонализированного подхода для лечения больных РПР молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 Cancer J. Clin.* 2018;68:394–424.
2. Toporcov T.N., Znaor A., Zhang Z.F., et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int. J. Epidemiol.* 2015;44:169–85.
3. 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.
4. 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.
5. Kolegova E.S., Patysheva M.R., Larionova I.V., et al. Early-onset oral cancer as a clinical entity: aetiology and pathogenesis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2022;51:1497–509.
6. 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.
7. 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.
8. Lala M., Chirovsky D., Cheng J.D., et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): A systematic literature review. *Oral Oncol.* 2018;84:108–20.
9. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R., et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956–65.
10. Mehra R., Seiwert T.Y., Gupta S., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br. J. Cancer.* 2018;119(2):153–9.
11. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(19):1856–67.

12. Wu X., Gu Z., Chen Y., et al. Application of PD-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019;17:661–74.
13. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915–28.
14. Argiris A., Li Y., Murphy B.A., et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(2):262–8.
15. Hiam-Galvez K.J., Allen B.M., Spitzer M.H. Systemic immunity in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21(6):345–59.
16. Cottin S.C., Turcotte S., Douville P., et al. Predictors of circulating INTERLEUKIN-6 levels in head and neck cancer patients. *Cancers Head Neck.* 2018;3.
17. Ryu H.J., Kim E.K., Cho B.C., et al. Characterization of head and neck squamous cell carcinoma arising in young patients: Particular focus on molecular alteration and tumor immunity. *Head Neck.* 2019;41(1):198–207.
18. Maroun C.A., Zhu G., Fakhry C. et al. An Immunogenomic Investigation of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in Patients Aged 45 Years and Younger. *Laryngoscope.* 2021;131(2):304–11.
19. Hanna G.J., Woo S.B., Li Y.Y., et al. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;47(5):568–77.
20. Bauernhofer T., Kuss I., Henderson B., et al. Preferential apoptosis of CD56dim natural killer cell subset in patients with cancer. *Eur. J. Immunol.* 2003;33(1):119–24.
21. Olmos M., Glajzer J., Büntemeyer T.O., et al. Neoadjuvant Immunotherapy of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case Report and Assessment of Histological Response. *Front. Oncol.* 2021;11:720951.
22. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45(2):228–47.
23. Baxi S.S., Dunn L.A., Burtneß B.A. Amidst the excitement: A cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2016;62:147–8.
24. Rogers S.N., Brown J.S., Woolgar J.A., et al. Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(3):201–11.
25. Patel S.C., Carpenter W.R., Tyree S., et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(11):1488–94.
26. Brägelmann J., Dagogo-Jack I., El Dinali M., et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol.* 2013;49(6):525–33.
27. Sarkaria J.N., Harari P.M. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck.* 1994;16(2):107–11.
28. Kalavrezos N., Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent. Update.* 2015;42(3):250–2, 5–6, 9–60.
29. Kalavrezos N., Scully C. Mouth cancer for clinicians. Part 2: Epidemiology. *Dent. Update.* 2015;42(4):354–6, 8–9.
30. van den Tempel N., Horsman M.R., Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int. J. Hyperthermia.* 2016;32(4):446–54.
31. Seynhaeve A.L.B., Amin M., Haemmerich D., et al. Hyperthermia and smart drug delivery systems for solid tumor therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020;163–4:125–44.
32. Rao W., Deng Z.S., Liu J. A review of hyperthermia combined with radiotherapy/chemotherapy on malignant tumors. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2010;38(1):101–16.
33. Krenacs T., Meggyeshazi N., Forika G., et al. Modulated Electro-Hyperthermia-Induced Tumor Damage Mechanisms Revealed in Cancer Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17).
34. Lepock J.R. Role of nuclear protein denaturation and aggregation in thermal radiosensitization. *Int. J. Hyperthermia.* 2004;20(2):115–30.
35. Eppink B., Krawczyk P.M., Stap J., et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *Int. J. Hyperthermia.* 2012;28(6):509–17.
36. dos Santos A.F., de Almeida D.R.Q., Terra L.F., et al. Photodynamic therapy in cancer treatment. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
37. Ulfo L., Costantini P.E., Di Giosia M., et al. EGFR-Targeted Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2022;14(2).
38. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(4):250–81.
39. Kim M.M., Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem. Photobiol.* 2020;96(2):280–94.
40. Montero P.H., Patel S.G. Cancer of the oral cavity. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015;24(3):491–508.
41. Tirelli G., Boscolo Nata F., Piovesana M., et al. Transoral surgery (TOS) in oropharyngeal cancer: Different tools, a single mini-invasive philosophy. *Surg. Oncol.* 2018;27(4):643–9.
42. Sakuraba M., Miyamoto S., Kimata Y., et al. Recent advances in reconstructive surgery: head and neck reconstruction. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18(4):561–5.
43. 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.
44. Hooper S.J., Wilson M.J., Crean S.J. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck.* 2009;31(9):1228–39.
45. Banerjee S., Tian T., Wei Z., et al. Microbial Signatures Associated with Oropharyngeal and Oral Squamous Cell Carcinomas. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4036.
46. Zhang Z., Yang J., Feng Q., et al. Compositional and Functional Analysis of the Microbiome in Tissue and Saliva of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front. Microbiol.* 2019;10:1439.
47. Whitmore S.E., Lamont R.J. Oral bacteria and cancer. *PLoS Pathog.* 2014;10(3):e1003933.
48. Yuan X., Liu Y., Kong J., et al. Different frequencies of Porphyromonas gingivalis infection in cancers of the upper digestive tract. *Cancer Lett.* 2017;404:1–7.
49. Perera M., Al-Hebshi N.N., Speicher D.J., et al. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to peritumoral pathogenic bacteria. *J. Oral. Microbiol.* 2016;8:32762.
50. Bashir A., Miskeen A.Y., Bhat A., et al. Fusobacterium nucleatum: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2015;24(5):373–85.
51. Ringel Y., Maharshak N., Ringel-Kulka T., et al. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut Microbes.* 2015;6(3):173–81.
52. Zhang Z., Feng Q., Li M., et al. Age-Related Cancer-Associated Microbiota Potentially Promotes Oral Squamous Cell Cancer Tumorigenesis by Distinct Mechanisms. *Front. Microbiol.* 2022;13:852566.
53. Schwartz J.L., Peña N., Kawar N., et al. Old age and other factors associated with salivary microbiome variation. *BMC. Oral Health.* 2021;21(1):490.
54. Jia G., Zhi A., Lai P.F.H., et al. The oral microbiota - a mechanistic role for systemic diseases. *Br. Dent. J.* 2018;224(6):447–55.
55. Djzidić M., Collado M.C., Abrahamsson T., et al. Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay. *ISME J.* 2018;12(9):2292–306.
56. Zhang Y., Wang X., Li H., et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed. Pharmacother.* 2018;99:883–93.

57. Rajpoot M., Sharma A.K., Sharma A., et al. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2018;52(Pt. 1):1–8.
58. Motevaseli E., Dianatpour A., Ghafouri-Fard S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their. *Int. J. Mol. Cell Med.* 2017;6(2):66–76.
59. Yu A.Q., Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr. Cancer.* 2016;68(4):535–44.
60. Patel S., Goyal A. Evolving Roles of Probiotics in Cancer Prophylaxis and Therapy. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2013;5(1):59–67.
61. Sharma A., Tilak T., Bakhshi S., et al. CD2 lozenges prevent oral mucositis in patients undergoing high dose chemotherapy followed by haematopoietic stem cell transplantation. *ESMO Open.* 2016;1(6):e000138.
62. Sharma A., Rath G.K., Chaudhary S.P., et al. *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(6):875–81.
63. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2002;3(6):415–28.
64. Jones P.A., Baylin S.B. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128(4):683–92.
65. Gasche J.A., Goel A. Epigenetic mechanisms in oral carcinogenesis. *Future Oncol.* 2012;8(11):1407–25.
66. Irimie A.I., Ciocan C., Gulei D., et al. Current Insights into Oral Cancer Epigenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3).
67. Piyathilake C.J., Bell W.C., Jones J., et al. Pattern of nonspecific (or global) DNA methylation in oral carcinogenesis. *Head Neck.* 2005;27(12):1061–7.
68. Guerrero-Preston R., Báez A., Blanco A., et al. Global DNA methylation: a common early event in oral cancer cases with exposure to environmental carcinogens or viral agents. *P R Health Sci. J.* 2009;28(1):24–9.
69. Baba S., Yamada Y., Hatano Y., et al. Global DNA hypomethylation suppresses squamous carcinogenesis in the tongue and esophagus. *Cancer Sci.* 2009;100(7):1186–91.
70. Mancuso M., Matassa D.S., Conte M., et al. H3K4 histone methylation in oral squamous cell carcinoma. *Acta Biochim. Pol.* 2009;56(3):405–10.
71. Sethi N., Wright A., Wood H., et al. MicroRNAs and head and neck cancer: reviewing the first decade of research. *Eur. J. Cancer.* 2014;50(15):2619–35.
72. Wiklund E.D., Gao S., Hulf T., et al. MicroRNA alterations and associated aberrant DNA methylation patterns across multiple sample types in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2011;6(11):e27840.
73. Hilly O., Pillar N., Stern S., et al. Distinctive pattern of let-7 family microRNAs in aggressive carcinoma of the oral tongue in young patients. *Oncol Lett.* 2016;12(3):1729–36.
74. Yoo C.B., Jones P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006;5(1):37–50.

Поступила 09.11.2022

Получены положительные рецензии 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. Д.Е. Кульбакин, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, А.С. Вялов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова – концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, научное редактирование. Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, А.П. Поляков, Л.П. Яковлева, М.А. Кропотов,

И.В. Решетов – концепция исследования, анализ, интерпретация данных, научное редактирование.

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

Информация об авторах:

Федорова Ирина Казановна – аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 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, Томск. Адрес: 634009 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, Томск. Адрес: 634009 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, Томск. Адрес: 634009 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, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru.

ВЯORCID: 0000-0003-2923-9755.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии, ФГБНУ Томский НИМЦ, Томск. Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: choynzonov@nimc.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 РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: arpolyakov@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 РФ, Москва. Адрес: 125284 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 РФ, Москва. Адрес: 125284 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 РФ, Обнинск. Адрес: 249036 Обнинск, Королева 4; e-mail: contact@nmticr.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 РФ, Москва. Адрес: 125284 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 РФ, Москва. Адрес: 125284 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 РФ, Обнинск. 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 РФ, Обнинск. 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 РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Яковлева Лилия Павловна – к.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва. Адрес: 111123 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 ДЗМ, Москва. Адрес: 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru.

ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Кропотов Михаил Алексеевич – д.м.н., заведующий хирургическим отделением №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. 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 №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. Адрес: 115522 Москва, Каширское ш., 23; e-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Саприн Оксана Александровна – к.м.н., заведующая отделением пластической хирургии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. Адрес: 115522 Москва, Каширское ш., 23; e-mail: isabekian@mail.ru.

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 РФ, Москва. 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 РФ, Москва. 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 РФ,

Москва. 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 NRC, Tomsk. 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 NRC, Tomsk. 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 NRC, Tomsk. 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 NRC, Tomsk. 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 NRC, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru.

ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Choinzonov Evgeniy Lkhamatsyrenovich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk NRC, Tomsk. Address: 634009 Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: choynzonov@tmnc.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, Moscow. 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, Moscow. Address: 125284 Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: alexnord@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, Moscow. 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, Obninsk. 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, Obninsk. 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, Obninsk. 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, Moscow. 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, Moscow. 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, Moscow. 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, Moscow. Address: 115522 Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Tsiklauri Vasily Tamazievich – 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, Moscow. 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, Moscow. Address: 115522 Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: isabekian@mail.ru. ORCID: 00.00-0002-2283-1812.

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, Moscow. 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, Moscow. 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, Moscow. Address: 119048 Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-0909-6278.