

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.6. Oncology, radiation therapy / 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Prospects for the application and clinical significance morphological predictors and molecular biomarkers of squamous cell carcinoma of the tongue

Shi Jun Xu ¹, S.I. Samoylova ¹, I.V. Reshetov ^{1,2}, Yu Yao Han ¹, D.N. Davidyuk ¹, Xin Yi Yang ¹, P.T. Nwodo ¹, N.S. Sukortseva ¹, T.A. Demura ¹

¹University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, FSBEI Institute for Advanced Training of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Svetlana Ivanovna Samoylova – e-mail: sv_samoilova75@mail.ru

Перспективы применения и клиническая значимость морфологических предикторов и молекулярных биомаркеров плоскоклеточного рака языка

Сюй ШиЦзюнь ¹, С.И. Самойлова ¹, И.В. Решетов ^{1,2}, Хан ЮйЯо ¹, Д.Н. Давидюк ¹, Ян Синь ¹, П.Т. Нводо ¹, Н.С. Сукорцева ¹, Т.А. Демур ¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Москва, Россия

²Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России», Москва, Россия

Контакты: Самойлова Светлана Ивановна – e-mail: sv_samoilova75@mail.ru

舌鳞状细胞癌临床与形态学预测因子及分子生物标志物的应用前景与临床意义

Shi Jun Xu ¹, S.I. Samoylova ¹, I.V. Reshetov ^{1,2}, Yu Yao Han ¹, D.N. Davidyuk ¹, Xin Yi Yang ¹, P.T. Nwodo ¹, N.S. Sukortseva ¹, T.A. Demura ¹

¹俄罗斯联邦卫生部第一莫斯科谢东诺夫国立医科大学列夫申肿瘤集群研究所第一临床医院, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦生物医学署进修学院肿瘤与重建整形外科系, 莫斯科, 俄罗斯

联系方式: Svetlana Ivanovna Samoylov – 邮箱: sv_samoilova75@mail.ru

Tongue squamous cell carcinoma (TSCC) is one of the most aggressive subtypes of oral, head, and neck cancer with a poor prognosis and low survival rate, making it a particularly serious health threat to patients. The incidence of TSCC varies worldwide, with 3,431 cases of tongue cancer being reported in Russia in 2023, accounting for a significant proportion of the total number of oral cancer cases (6,346). In the United States, 19,360 new cases of tongue cancer were reported in 2024. Although morphologic characteristics of TSCC, such as histologic grade (G), depth of tumor invasion (DOI), pattern of invasion (WPOI), lymphovascular invasion (LVI), and perineural invasion (Pn), are widely used to assess prognosis and develop treatment plans, these traditional markers have certain limitations in predicting individual patient survival and long-term prognosis. Therefore, in recent years, the introduction of molecular biomarkers such as p53 and Ki-67 has greatly improved the accuracy of prognostic assessment. However, due to the heterogeneity of molecular markers in different populations, the specific mechanisms of action of these markers in TSCC have not yet been fully understood. To solve these problems, integrating multivariate data and developing a multiparameter prognostic assessment system will be the key to future research, which will not only help improve the diagnosis accuracy of TSCC, but also facilitate the development of personalized treatment plans, thereby improving the survival rate and quality of life of patients.

Keywords: squamous cell carcinoma, tongue tumors, tumor biomarkers, TP53, Ki-67, HPV-16, prognosis, Immunohistochemistry, tumor invasiveness

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

Funding. There was no funding for this study

For citation: Xu S.J., Samoylova S.I., Reshetov I.V., Han Y.Y., Davidyuk D.N., Yang X.Y., Nwodo P.T., Sukortseva N.S., Demura T.A. Prospects for the application and clinical significance morphological predictors and molecular biomarkers of squamous cell carcinoma of the tongue. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(2):166–174

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.166-174

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

Плоскоклеточный рак языка (TSCC) – один из самых агрессивных подтипов рака полости рта (РПР), головы и шеи с плохим прогнозом и низким уровнем выживаемости, что делает его серьезной угрозой для здоровья пациентов. Заболеваемость TSCC в мире варьируется, так, в 2023 г. в России было зарегистрировано 3431 случай случая рака языка, что составляет значительную долю от общего числа всех случаев РПР (6346). В Соединенных Штатах в 2024 г. было зарегистрировано 19 360 новых случаев раком языка. Хотя морфологические характеристики TSCC, такие как гистологическая степень злокачественности (G), глубина инвазии опухоли (DOI), характер инвазии (WPOI), лимфоваскулярная инвазия (LVI) и периневральная инвазия (Pn), широко используются для оценки прогноза и разработки планов лечения, эти традиционные маркеры имеют определенные ограничения в прогнозировании индивидуальной выживаемости пациента и долгосрочного прогноза. Поэтому в последние годы внедрение в диагностику молекулярных биомаркеров, таких как p53 и Ki-67, значительно повысило точность прогностической оценки. Однако из-за неоднородности молекулярных маркеров в разных популяциях конкретные механизмы действия этих маркеров при TSCC до сих пор полностью не изучены. Для решения этих задач – объединение многомерных данных и разработка многопараметрической прогностической системы оценки станут ключом к будущим исследованиям, которые не только помогут повысить точность диагностики TSCC, но и будут способствовать разработке персонализированных планов лечения, тем самым повышая выживаемость и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли языка, биомаркеры опухоли, TP53, Ki-67, ВПЧ-16, иммуногистохимия, инвазивность опухоли

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: ЩиЦзюнь С., Самойлова С.И., Решетов И.В., ЮйЯо Х., Давидюк Д.Н., Синь Я., Нводо Пв.Т., Сукорцева Н.С., Демур Т.А. Перспективы применения и клиническая значимость морфологических предикторов и молекулярных биомаркеров плоскоклеточного рака языка. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(2):166–174

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.166-174

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

舌鳞状细胞癌 (TSCC) 是口腔、头颈部癌症中最具侵袭性的亚型之一，预后差、生存率低，对患者构成了极为严重的健康威胁。TSCC的发病率在全球范围内存在差异，2023年俄罗斯报告舌癌病例3,431例，占口腔癌总病例数 (6,346例) 的很大比例。2024年美国报告舌癌新发病例19,360例。虽然TSCC的形态学特征，如组织学分级 (G)、肿瘤侵袭深度 (DOI)、侵袭模式 (WPOI)、淋巴血管侵犯 (LVI) 和神经周围侵犯 (PN) 等，已被广泛用于评估预后和制定治疗方案，但这些传统指标在预测个体患者生存和长期预后方面仍存在一定局限性。因此，近年来分子生物标志物 (如p53和Ki-67) 的引入极大提高了预后评估的准确性。然而，由于不同人群中分子标志物的异质性，这些标志物在TSCC中的具体作用机制尚未完全阐明。为解决这些问题，整合多变量数据并开发多参数预后评估系统将成为未来研究的关键，这不仅有助于提高TSCC的诊断准确性，还能促进个体化治疗方案的制定，从而提升患者的生存率和生活质量。

关键词: 鳞状细胞癌、舌肿瘤、肿瘤生物标志物、TP53、Ki-67、HPV-16、预后、免疫组化、肿瘤侵袭性、淋巴转移

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究未获得任何资助支持。

引用格式: Xu S.J., Samoylova S.I., Reshetov I.V., Han Y.Y., Davidyuk D.N., Yang X.Y., Nwodo P.T., Sukortseva N.S., Demura T.A. Prospects for the application and clinical significance morphological predictors and molecular biomarkers of squamous cell carcinoma of the tongue. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(2):166–174

Doi: 10.25792/HN.2025.13.2.166-174

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

Плоскоклеточный рак языка (TSCC), является одним из самых частых опухолевых процессов полости рта. Пациенты с TSCC часто сталкиваются с трудностями ранней диагностики, высокой частотой рецидивов после лечения и риском метастазирования, что в совокупности приводит к низкому общему показателю выживаемости.

Хотя данные о заболеваемости раком языка во всем мире относительно ограничены, существующие исследования показали, что TSCC как важный подтип как важный подтип составляет приблизительно 25–30% случаев РПР [1, 2]. В России в 2023 г. было зарегистрировано 3431 новых случаев TSCC, что составляет более половины от общего числа случаев РПР (6346) [3]. В США было зарегистрировано 19 360 новых случаев рака языка, что свидетельствует о том, что заболеваемость варьируется в разных регионах и тесно связано с множеством факторов, таких как образ жизни, привычки питания и географическая среда [4].

В клинической практике морфологические характеристики TSCC являются важной основой для оценки прогноза и разработки плана лечения. Однако эти традиционные маркеры имеют ограниченную возможность в плане оценки долгосрочного риска выживаемости отдельных пациентов [5, 6]. В последние годы молекулярные биомаркеры привлекают большое внимание в диагностике и прогнозировании онкологических заболеваний. TP53 является важным супрессором опухолей, и его мутации считаются ключевыми факторами, способствующими прогрессии опухоли, включая TSCC [7, 8]. С другой стороны, Ki-67 как маркер клеточной пролиферации используется для оценки активности роста опухоли, и его высокая экспрессия тесно связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком языка [9]. Таким образом, сочетание исследований морфологических характеристик и молекулярных биомаркеров может предоставить новые направления и возможности для будущей прецизионной медицины и индивидуализированных терапевтических стратегий.

Клинико-морфологические характеристики TSCC и их прогностическое значение

Традиционные морфологические характеристики TSCC включают степень гистологической злокачественности, глубину инвазии опухоли (DOI), расстояние до края опухоли, лимфоваскулярную (LVI) и периневральную инвазию (Pn), а также паттерн инвазии (WPOI). Эти характеристики предоставляют первоначальную оценку агрессивности опухоли и риска метастазирования, что играет ключевую роль при выборе тактики лечения. В соответствии с клиническими национальными рекомендациями, а также рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и ASCO (American Society of Clinical Oncology), оценка таких прогностических факторов, таких как стадия опухоли, степень инвазии и метастазирование, служит основой для индивидуального подхода к лечению пациентов с TSCC.

Гистологическая градация

Гистологическая градация рака языка основывается на степени дифференцировки опухолевых клеток и в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подразделяется на: 1) высокодифференцированные, 2) умеренно дифференцированные, 3) низкодифференцированные плоскоклеточные карциномы. Считается, что карциномы с низ-

кой степенью дифференцировки обычно характеризуются более высокой агрессивностью и низкой выживаемостью [10, 11].

Расстояние до края опухоли

Определение расстояния от опухоли до края резекции при раке языка остается дискуссионным. Согласно недавнему мета-анализу K. Young и соавт. (2023), хирургический край в 5 мм является оптимальным стандартом для снижения риска локального рецидива у пациентов с РПР. При этом расстояние от 4 мм и более также обеспечивает сопоставимые прогностические результаты. Однако расстояние менее 4 мм значительно повышает риск локального рецидива, что требует применения дополнительных лечебных методик в послеоперационном периоде [12]. Большинство имеющихся данных поддерживают расстояние в 5 мм как оптимальное. Согласно существующим доказательствам, значение хирургического клиренса 5 мм обеспечивает наибольшую прогностическую выгоду для пациента. В исследовании L. Lau (2021) показано, что состояние хирургического края является единственным независимым прогностическим фактором локального рецидива при TSCC, напрямую влияющим на выживаемость и риск рецидива [13].

DOI

DOI считается независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов. M. Newman и соавт. (2021) показали, что у пациентов с глубокой DOI (10–20 мм) общая выживаемость (ОВ) и выживаемость, связанная с заболеванием (CSS), значительно ниже по сравнению с пациентами с более DOI ≤ 10 мм [13]. Метастазирование в шейные лимфатические узлы также коррелирует с DOI: с увеличением DOI возрастает вероятность метастатического поражения лимфатических узлов [14, 15].

Лимфоваскулярная (LVI) и периневральная инвазия (Pn)

Оценка LVI и Pn – обязательный компонент патогистологического заключения при плоскоклеточных карциномах головы и шеи, поскольку пациенты с имеющейся периневральной и лимфоваскулярной инвазией требуют проведения адъювантной химиолучевой терапии. LVI служит прогностическим фактором рецидива РПР [16]. Наличие LVI и Pn тесно связано с метастатической активностью опухоли. LVI является независимым негативным прогностическим фактором у пациентов с РПР и может быть связана с метастазами в шейные лимфатические узлы и локальными рецидивами [17]. У пациентов с TSCC наличие LVI и Pn коррелирует с низкой выживаемостью [18]. Кроме того, Pn как морфологическая характеристика имеет значительную связь с более высокой частотой локальных рецидивов и снижением выживаемости пациентов [19].

Прогностическое значение типа инвазии (WPOI)

Определение WPOI считается важным патологическим индикатором для прогнозирования местного рецидива, метастазирования в лимфатические узлы и выживаемости пациентов, поскольку он может отражать агрессивность и биологическое поведение опухолей [20, 21]. WPOI классифицируется на 5 типов (WPOI 1–5) в зависимости от патологических характеристик края инвазии опухоли, при этом степень агрессивности возрастает с каждым уровнем. Среди них типы WPOI 4 и 5 проявляют высокую степень агрессивности. Для типа WPOI 4 характерна инфильтрация окружающих

тканей опухолевыми комплексами в количестве не более 15 клеток; в то время как тип WPOI 5 характеризуется наличием рассеянных опухолевых комплексов или кластеров на расстояние ≥ 1 мм, удаленных от основного очага. Тип WPOI 5 часто сопровождается глубокой инвазией ($DOI > 10$ мм), Pn, LVI, а также высоким риском метастазирования в лимфатические узлы [22, 23]. Мета-анализ показал, что более высокие уровни WPOI тесно связаны с плохим прогнозом пациентов с OSCC (Oral squamous cell carcinoma), включая ОВ, выживаемость при конкретном заболевании, безрецидивную выживаемость, частоту местных рецидивов. Эти результаты позволяют предположить, что WPOI может быть ключевым индикатором для оценки прогноза OSCC и служить важным ориентиром при стратификации риска и разработке стратегии лечения пациентов [24].

Опухолевые почки

В последние годы почкование опухоли стало рассматриваться как независимый прогностический показатель для различных видов рака, в т.ч. и TSCC. Почкование опухоли характеризуется отделением отдельных опухолевых клеток или небольших клеточных групп, обычно расположенных по линии инвазивного фронта, и ассоциируется с повышенной агрессивностью. Пока это необязательный компонент патогистологического заключения при TSCC. Однако известно, что высокая плотность почкования опухоли связана с более низкой выживаемостью и скрытыми метастазами в лимфатических узлах [25, 26].

Паттерн-модифицированный индекс митотической активности (PMAI)

1. Определение и расчет PMAI

PMAI (индекс митотической активности с измененным паттерном) – это индекс, рассчитываемый путем объединения индекса митотической активности (MAI) и показателя характера инвазии опухоли (шкалы Брайна), целью которого является одновременное измерение активности пролиферации и способности опухоли к миграции. Он рассчитывается следующим образом:

$$PMAI = \frac{\Sigma(MAI \times Invasion Pattern Score)}{10}$$

2. Роль PMAI в прогнозе

Чем выше значение PMAI, тем ниже выживаемость пациентов (выживаемость 37,19 месяца при $PMAI > 1,45$ и 73,02 месяца при $PMAI \leq 1,45$).

PMAI превзошел MAI в прогнозировании поражения лимфатических узлов (скорость изменения PMAI 49,01% против MAI 20,38%).

Пациенты с высокими значениями PMAI имеют большую вероятность метастазирования опухоли и худшую выживаемость, в то время как пациенты с низкими значениями PMAI имеют лучший прогноз, вероятно потому, что их опухоли характеризуются локализованной пролиферацией, а не метастатической. Отсутствие значимой связи между MAI и прогностическими факторами может быть связано с тем, что опухоли имеют миграционный, а не пролиферативный фенотип, наблюдаемый в запущенных опухолях. Опухоли в запущенной стадии имеют более слабую инвазивную картину, что лучше всего отражается в PMAI, поскольку это связано с худшей выживаемостью и поражением лимфатических узлов [27].

Иммунное микроокружение TSCC

Иммунное микроокружение TSCC играет значимую роль в прогрессировании опухоли. Микроокружение опухоли состоит из иммунных и стромальных клеток, цитокинов и опухолевых клеток, которые вместе определяют способность опухоли к иммунному ответу. При TSCC иммунное микроокружение часто демонстрирует сложное состояние иммуносупрессии, в котором важной особенностью является сверхэкспрессия иммунных контрольных точек. Например, высокая экспрессия PD-L1 подавляет противоопухолевую активность Т-клеток и помогает опухолевым клеткам избегать клиренса иммунной системой [28, 29]. Это иммуносупрессивное состояние играет важную роль в росте опухоли, метастазировании и лекарственной устойчивости. Поэтому изучение иммунного микроокружения представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для иммунотерапии TSCC.

Однако, несмотря на супрессивное иммунное микроокружение TSCC, существуют также противоопухолевые иммунные ответы, которые могут быть активированы, особенно за счет участия инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL). Эти клетки считаются важным компонентом противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs)

TILs являются важным компонентом иммунного ответа и доказали свою прогностическую значимость при различных типах опухолей. В исследовании, посвященном реакции лимфоцитарной инфильтрации и TILs при TSCC, было установлено, что высокий уровень TILs является независимым благоприятным прогностическим фактором, связанным с улучшением ОВ [30]. Однако исследования, оценивающие распределение TILs в разных областях раннего TSCC, показали, что стромальные TILs в зоне инвазивного фронта опухоли имеют значимую связь с улучшением ОВ, специфической выживаемости и выживаемости без признаков заболевания. Распределение кластеров В-клеток на границе инвазивной роста при раннем TSCC связано с более длительной ОВ. Эти факты дополнительно подчеркивают влияние различных типов TILs и их пространственного распределения на прогноз TSCC [31].

Ключевые молекулярные предикторы в прогнозировании TSCC

Функция TP53 и его мутации

Метаболизм mRNA гена TP53 играет ключевую роль в реакции на повреждение ДНК, остановке клеточного цикла и стимулировании восстановления ДНК [32]. Исследования показывают, что 72% пациентов имеют мутации TP53, что делает эти мутации одними из наиболее распространенных генетических изменений при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ) [33]. TP53 как супрессор опухолей способен при повреждении ДНК инициировать остановку клеточного цикла или индуцировать апоптоз, предотвращая канцерогенез [34]. При мутациях TP53 утрачивается его способность выполнять нормальные функции супрессора опухолей, контроль клеточного цикла, что приводит к чрезмерной пролиферации и устойчивости к апоптозу. Исследования показали, что мутации TP53 могут даже наделять раковые клетки определенными «приобретенными функциями»,

что не только устраняет его опухоль-супрессирующую роль, но и стимулирует клеточную пролиферацию и метаболическое перепрограммирование [8, 35].

Уровень экспрессии p53 и его прогностическое значение при TSCC

Уровень экспрессии p53 рассматривается как потенциальный прогностический биомаркер при TSCC. Гиперэкспрессия p53 обычно указывает на неблагоприятный прогноз у пациентов, ассоциируясь с более низкой выживаемостью и повышенным риском рецидива [36]. При TSCC с гиперэкспрессией p53 обычно наблюдается большая DOI, что указывает на более высокую биологическую агрессивность и неблагоприятный прогноз. Также отмечается повышенный риск рецидива и более высокая частота метастазов в лимфатические узлы [37]. Кроме того, высокая экспрессия p53 связана с рефрактерностью к химио- и лучевой терапии. Это открывает новые перспективы для разработки p53-специфической таргетной и иммунотерапии [38]. Известно, что у пациентов с мутацией гена TP53 обычно наблюдается более низкая выживаемость без признаков заболевания и ОВ [39]. В недавнем исследовании E. Nicolas и соавт. (2022), были проведены геномные секвенирования образцов опухолей у пациентов с раком головы и шеи для выявления мутаций TP53 и CDKN2A, а также оценки опухолевой мутационной нагрузки (TMB). Результаты показали положительную корреляцию между мутациями TP53 и CDKN2A и уровнем TMB. В частности, опухоли с мутациями TP53 или CDKN2A обычно демонстрируют более высокий уровень TMB, который в свою очередь может быть связан с лучшим ответом на иммунотерапию. Таким образом, мутации TP53 и CDKN2A могут рассматриваться как биомаркеры для прогнозирования реакции пациентов с раком головы и шеи на иммунотерапию.

Таким образом, эти результаты еще раз подтверждают важную роль мутаций TP53 и CDKN2A в прогнозировании ответа на иммунотерапию у пациентов с раком головы и шеи и обеспечивают новую исследовательскую основу для точности стратегий иммунотерапии при TSCC [40].

Связь между типами мутации TP53 и результатами теста ИГХ

Положительный результат ИHC (ImmunoHistoChemistry)-теста на p53 часто связан с миссенс-мутациями в гене TP53, поскольку эти мутации приводят к изменению конформации и накоплению белка. Укороченные мутации (такие как бессмысленные мутации и мутации со сдвигом рамки считывания) могут привести к дефициту белка, в этом случае результат иммуногистохимического исследования (ИГХ) может быть отрицательным. Таким образом, положительный результат ИГХ может указывать на наличие миссенс-мутации, но не может обнаружить другие типы мутаций [41]. В онкогинекологической практике типы мутаций TP53 могут с большей вероятностью быть сверхэкспрессированы при определенных типах рака, в то время как в области головы и шеи ситуация может быть иной, и, как следствие, соответствие между результатами ИГХ и генетического тестирования будет не таким высоким, как в гинекологии [42].

Кроме того, существуют и другие важные биомаркеры рака головы и шеи, такие как статус ВПЧ, особенно при раке ротоглотки. ВПЧ-положительные и ВПЧ-отрицательные случаи существенно различаются по своим молекулярным профилям, что может влиять на наличие или отсутствие мутаций TP53. Мутации

TP53 встречаются реже в случаях ВПЧ-положительного статуса, поскольку белок ВПЧ Е6 вызывает деградацию p53, поэтому в этом случае ИГХ может показать низкую экспрессию p53, в то время как в случаях ВПЧ-отрицательного статуса с большей вероятностью будут иметься мутации TP53, что приведет к сверхэкспрессии p53 [43].

Секвенирование генов (особенно глубокое секвенирование с полным покрытием) обеспечивает всесторонний анализ гена TP53 и может точно обнаружить все типы мутаций TP53, будь то миссенс-мутации (мутации, вызывающие аномальную функцию) или нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания (вызывающие делецию или усечение белка). Это делает секвенирование генов более точным инструментом, который может предоставить подробную информацию о геномных характеристиках опухоли [44]. Исследование, представленное в статье, показывает, что глубокое секвенирование TP53 с полным охватом очень полезно при рецидивирующем ПРГШ и позволяет эффективно отслеживать генетические изменения в опухолях после первоначального лечения. Среди рецидивирующих опухолей примерно в 38% случаев наблюдался статус мутации TP53, отличный от статуса исходной опухоли, включая 22% случаев, в которых накапливались новые мутации TP53, и 16% случаев, в которых исходные мутации TP53 исчезали. Накопление этих мутаций тесно связано с выживаемостью после рецидива, что позволяет предположить, что глубокое секвенирование имеет большое значение в оценке прогноза после рецидива опухоли [44].

С помощью технологии NGS (next generation sequencing) выявили генетическую гетерогенность опухолей, в частности изменения типа и статуса мутаций TP53 при рецидивирующих опухолях. Для различных типов мутаций TP53 глубокое секвенирование может выявить, влияют ли они на биологическое поведение опухоли и ее реакцию на лечение [44].

Хотя генетическое секвенирование незаменимо при комплексном анализе мутаций TP53, ИГХ по-прежнему занимает важное место в диагностике опухолей, благодаря своей уникальной клинической ценности. Во-первых, ИГХ-тестирование является недорогим, простым в использовании и быстрым (обычно его можно выполнить в течение нескольких часов), что делает его подходящим инструментом скрининга первой линии, особенно в медицинских учреждениях с ограниченными ресурсами или при крупномасштабном скрининге образцов. Во-вторых, ИГХ может интуитивно отражать пространственное распределение и характер экспрессии белка p53 в опухолевой ткани. Кроме того, ИHC предъявляет более низкие требования к качеству образцов, и даже частично деградировавшие ткани, залитые парафином, все еще могут быть пригодны для исследования и позволяют провести ИГХ окрашивание, в то время как геномное секвенирование предъявляет строгие требования к качеству образцов. Содержание опухолевых клеток в биоптатах клинических образцов невысоко, что ограничивает возможности применения секвенирования генов [45].

В клинической диагностике, лечении и исследовании TSCC аномальная экспрессия белка p53 (выявляемая с помощью ИГХ) и мутация гена TP53 (подтвержденная секвенированием) вместе составляют важные аспекты оценки молекулярной патологии. ИHC стал предпочтительным инструментом для предварительного скрининга аномальной экспрессии p53 из-за его высокой эффективности, экономичности и широкой адаптируемости к образцам, особенно в сценариях с ограниченными ресурсами или требующих быстрой обратной связи. Секвенирование генов позволяет выполнить более полный анализ всех мутаций для

выявления гетерогенности опухоли, механизмов рецидива и прогностической стратификации. Совместное применение этих двух методов – ИГХ для быстрого выявления подозрительных случаев и последующего использования секвенирования для проверки деталей мутации – может не только оптимизировать молекулярное типирование TSCC, но и предоставить двойную доказательную базу для разработки индивидуальных стратегий лечения. Ожидается, что в будущем, с развитием технологий обнаружения и снижением затрат синергическая интеграция этих двух методов будет играть более важную роль в точной диагностике и лечении TSCC, одновременно способствуя углублению исследований связи между морфологическими характеристиками и молекулярными маркерами.

Прогностическое значение уровня экспрессии Ki-67 при TSCC

В онкологии оценка уровня экспрессии Ki-67 как маркера клеточной пролиферации используется широко. Ki-67 – это ядерный белок, который экспрессируется в G1, S, G2 и M фазах клеточного цикла, но отсутствует в фазе покоя, G0 [46, 47]. Это делает Ki-67 надежным маркером для оценки клеточной пролиферации для анализа пролиферативной активности опухоли. Высокий уровень экспрессии Ki-67 указывает на быстрое деление клеток и повышенную агрессивность опухоли [48]. Экспрессия Ki-67 коррелирует с индексом пролиферации опухоли, что имеет большое значение для прогнозирования поведения опухоли и реакции на лечение и позволяет использовать его как важный прогностический маркер при различных видах рака, поскольку он напрямую отражает скорость клеточной пролиферации и потенциальную инвазивность [49, 50]. Известно, что высокий индекс Ki-67 при плоскоклеточном РПР связан с неблагоприятными клинико-патологическими параметрами. У пациентов с высоким уровнем экспрессии Ki-67 трехлетняя и пятилетняя выживаемость существенно снижена [50]. Кроме того, в исследовании, включавшем 298 случаев плоскоклеточного РПР, было обнаружено, что высокая экспрессия Ki-67 связана с низкой степенью дифференцировки опухоли, метастазами в лимфатические узлы и более агрессивным поведением опухоли. Это позволяет рассматривать его как независимый прогностический фактор [51]. В исследовании M. Liu и соавт. (2023) показано, что высокая экспрессия специфических сплайсинговых изоформ Ki-67 при РПРГШ связана с усиленной пролиферацией и метастазированием раковых клеток, что указывает на ее потенциал в прогнозировании прогрессирования опухоли [52].

Таким образом, Ki-67 используется в клинической практике как маркер для вспомогательной диагностики и принятия терапевтических решений, что способствует оптимальному выбору терапии и прогноза для пациентов.

ВПЧ и TSCC: противоречия и объективный статус-кво

Исследование, проведенное в 2010 г. командой Салема, отвергло важность ВПЧ в возникновении TSCC у молодых пациентов [53]. Хотя канцерогенная роль ВПЧ при раке ротоглотки (например, раке основания языка) очевидна и связана с улучшением прогноза, при раке тела языка (TSCC) частота его инфицирования чрезвычайно низка и не демонстрирует значительных патологических особенностей или улучшения прогноза. Результаты исследований показывают, что слу-

чай биологически агрессивного рака у молодых пациентов с TSCC не связаны с ВПЧ, но могут быть вызваны генетической предрасположенностью или неизвестными факторами окружающей среды [53]. Между тем, С.Ю. Ли (2010) пришел к другой точке зрения. Его исследование показало, что ВПЧ-16 высокого риска может быть одной из причин раннего TSCC, связана с глубиной инвазии. Это предполагает, что инфекция ВПЧ может играть потенциальную роль у некоторых пациентов с TSCC, особенно на ранних стадиях прогрессирования рака. Однако эта идея не была тщательно проверена в последующих исследованиях на больших выборках [54].

В региональном исследовании, проведенном Хуангом и соавт. (2020) в провинции Гуандун, дополнительно изучена роль ВПЧ в TSCC. В ходе исследования были проанализированы данные 121 пациента и обнаружено, что ДНК ВПЧ была обнаружена у 15,7% пациентов, из которых наиболее распространенным подтипом был ВПЧ-16 (42,1%). Тем не менее исследование также показало, что не было значительной корреляции между результатами обнаружения ДНК ВПЧ и экспрессией белка p16, что согласуется с другими исследованиями, указывающими на то, что p16 не может быть надежным маркером инфекции ВПЧ при TSCC. Более того, распределение ВПЧ-положительных пациентов не зависело от традиционных факторов риска (таких как курение и употребление алкоголя), при этом уровень ВПЧ-положительных пациентов был несколько выше среди пациентов мужского пола. В этом исследовании подчеркивается, что ВПЧ может играть определенную роль у некоторых пациентов, но в целом его патогенная роль все еще ограничена и не достигла значительного статуса, влияющего на диагностику или лечение. Этот результат также отражает гетерогенность инфекции ВПЧ в разных географических регионах и группах населения [55].

Роль ВПЧ в TSCC остается пока дискуссионной. В будущем необходимы более масштабные многоцентровые исследования для выяснения его конкретной роли в оценке патогенеза и прогноза TSCC с помощью стандартизированных методов обнаружения ВПЧ.

Заключение

В клинической практике необходимо дополнять классические морфологические характеристики анализом молекулярных биомаркеров TSCC, что позволит оценить потенциал их применения в прогностической оценке и лечении. Традиционные морфологические характеристики в совокупности с исследованиями молекулярных маркеров постепенно позволяют выявлять сложные механизмы возникновения и развития TSCC. Однако в существующих исследованиях и клинической практике все еще существуют проблемы. Следовательно, опора исключительно на традиционные морфологические характеристики не может удовлетворить потребности персонализированной медицины и существует острая необходимость сочетания их с молекулярными маркерами

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Müller S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):33–40. Doi: 10.1007/s12105-017-0792-3.

2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–49. Doi: 10.3322/caac.21660.
3. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой и др. ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. 2024. 31 с. [3. Kaprin A.D. The state of oncological care for the Russian population in 2023. Edited by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova, and others of the P.A. Herzen Moscow State Medical Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology. 2024. 31 p. (In Russ.)].
4. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(1):12–49. Doi:10.3322/caac.21820. [Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024;74(2):203. Doi: 10.3322/caac.21830].
5. Almangush A., Bello I.O., Heikkinen I., et al. Improving Risk Stratification of Early Oral Tongue Cancer with TNM-Immune (TNM-I) Staging System. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3235. Doi: 10.3390/cancers13133235.
6. Pandya J.A., Natarajan S. A study on histological grading systems of oral squamous cell carcinoma and comparison of their efficacy in determining the nature (clinical and histopathological) and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Ther.* 2023;19(Suppl.):S198–205. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1641_20.
7. Hescot S., Faron M., Kordahi M., et al. Screening for Prognostic Biomarkers in Metastatic Adrenocortical Carcinoma by Tissue Micro Arrays Analysis Identifies P53 as an Independent Prognostic Marker of Overall Survival. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2225. Doi: 10.3390/cancers14092225.
8. Zhang C., Liu J., Xu D., et al. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy. *J. Mol. Cell Biol.* 2020;12(9):674–87. Doi: 10.1093/jmcb/mjaa040.
9. Li L.T., Jiang G., Chen Q., Zheng J.N. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol. Med. Rep.* 2015;11(3):1566–72. Doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
10. Bommakanti K.K., Abiri A., Han A.Y., et al. Stage-Specific Survival in Young Patients With Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2023;168(3):398–406. Doi: 10.1177/01945998221101191.
11. AK E.-N., JKC C., JR G., et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 2017.
12. Young K., Bulosan H., Kida C.C., et al. Stratification of surgical margin distances by the millimeter on local recurrence in oral cavity cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2023;45(5):1305–14. Doi: 10.1002/hed.27339.
13. Lau L., Eu D., Loh T., et al. Histopathologic prognostic indices in tongue squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278(7):2461–71. Doi: 10.1007/s00405-020-06329-5.
14. Newman M., Dziegielewski P.T., Nguyen N.T.A., et al. Relationship of depth of invasion to survival outcomes and patterns of recurrence for T3 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2021;116:105195. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105195.
15. Navarro Cuéllar I., Espías Alonso S., Alijo Serrano F., et al. Depth of Invasion: Influence of the Latest TNM Classification on the Prognosis of Clinical Early Stages of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma and Its Association with Other Histological Risk Factors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4882. Doi: 10.3390/cancers15194882.
16. Agrawal M., Konduru V., Tirkey A.J., et al. Predictors of recurrence in oral cavity cancer with clear surgical margins. *Curr. Med. Issues*. 2023;21(2):98. Doi: 10.4103/cmi.cmi_70_22.
17. Mascitti M., Togni L., Caponio V.C.A., et al. Lymphovascular invasion as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2022;51(1):1–9 Doi: 10.1016/j.ijom.2021.03.007.
18. Colonia-García A., Salazar-Peláez L.M., Serna-Ortiz C.A., et al. Prognostic value of lymphovascular and perineural invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2022;133(2):207–15. Doi: 10.1016/j.oooo.2021.08.021.
19. Li J., Liu S., Li Z., Han X., Que L. Prognostic Value of Perineural Invasion in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021;11:683825. Doi: 10.3389/fonc.2021.683825.
20. Ram B., Rao S.L.C.S., Fonseca D., et al. Worst pattern of invasion: A prognostic indicator in early-stage oral tongue cancer: A single-center cohort study. *Oral Oncol. Rep.* 2024;9:100141. Doi: 10.1016/j.oor.2023.100141.
21. Gopinath Thilak P.S., Mande T., Rajendra V.K.J., et al. Correlation between radiological, macroscopic and microscopic depth of invasion in oral squamous cell carcinoma: A prospective study using contrast-enhanced computed tomography. *Oral Oncol.* 2025;161:107159. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107159.
22. Akolkar S., Hande A., Patil S.K., et al. Assessment of Bone Invasion and Its Correlation With Brandwein-Gensler Criteria in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cureus*. 2024;16(5):e61194. Doi: 10.7759/cureus.61194.
23. Atasoy B., Ozden G., Cinel L., et al. Is adjuvant radiotherapy necessary for early-stage oral cavity cancer patients with the worst pattern of invasion-V? *Radiother. Oncol.* 2024;192:S180–2 Doi: 10.1016/S0167-8140(24)00515-2.
24. Binmadi N.O., Mohamed Y.A. Impact of worst pattern of invasion on prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2023;51(10):03000605231206260. Doi: 10.1177/03000605231206260.
25. Mascitti M., Togni L., Caponio V.C.A., et al. Prognostic significance of tumor budding thresholds in oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2023;29(5):1947–58. Doi: 10.1111/odi.14193.
26. Karjol U., Jonnada P., Annavarjula V., et al. Prognostic Role of Tumor Budding in Carcinoma Tongue: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(7):e9316. Doi: 10.7759/cureus.9316.
27. Chitra N.S., Boaz K., Srikanth N., et al. Pattern-Corrected Mitotic Activity Index (PMAI): A Novel Prognosticator of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Turk. Patol. Derg.* 2020;36(1):31–8. Doi: 10.5146/tjpath.2019.01465.
28. Naruse T., Yanamoto S., Okuyama K., et al. Immunohistochemical Study of PD-1/PD-L1 Axis Expression in Oral Tongue Squamous Cell Carcinomas: Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Local Recurrence. *Pathol. Oncol. Res.* 2020;26(2):735–42. Doi: 10.1007/s12253-019-00606-3.
29. Mattox A.K., Lee J., Westra W.H., et al. PD-1 Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Derives Primarily from Functionally Anergic CD4+ TILs in the Presence of PD-L1+ TAMs. *Cancer Res.* 2017;77(22):6365–74. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3453.
30. Xu B., Salama A.M., Valero C., et al. Histologic evaluation of host immune microenvironment and its prognostic significance in oral tongue squamous cell carcinoma: a comparative study on lymphocytic host response (LHR) and tumor infiltrating lymphocytes (TILs). *Pathol. Res. Pract.* 2021;228:153473. Doi: 10.1016/j.prp.2021.153473.
31. Phanthurane C., Wijers R., de Herdt M., et al. B-cell clusters at the invasive margin associate with longer survival in early-stage oral-tongue cancer patients. *Oncoimmunol.* 2021;10(1):1882743. Doi: 10.1080/2162402X.2021.1882743.
32. Vadivel Gnanasundram S., Bonczek O., Wang L., et al. p53 mRNA Metabolism Links with the DNA Damage Response. *Genes (Basel)*. 2021;12(9):1446. Doi: 10.3390/genes12091446.

33. Network T.C.G.A. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517(7536):576. Doi: 10.1038/nature14129.
34. Boutelle A.M., Attardi L.D. p53 and Tumor Suppression: It Takes a Network. *Trends Cell Biol.* 2021;31(4):298–310. Doi: 10.1016/j.tcb.2020.12.011.
35. Alvarado-Ortiz E., de la Cruz-López K.G., Becerril-Rico J., et al. Mutant p53 Gain-of-Function: Role in Cancer Development, Progression, and Therapeutic Approaches. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:607670. Doi: 10.3389/fcell.2020.607670.
36. Ravishankar B., Madhavi B.V., Kalagara A., et al. Clinical and pathological correlation of P53 expression in oral cancers. *Pathol. Res. Pract.* 2024;253:155071. Doi: 10.1016/j.prp.2023.155071.
37. Viveka T.S., Shyamsundar V., Krishnamurthy A., et al. p53 Expression Helps Identify High Risk Oral Tongue Pre-malignant Lesions and Correlates with Patterns of Invasive Tumour Front and Tumour Depth in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016;17(1):189–95. Doi: 10.7314/apjcp.2016.17.1.189.
38. Dolma L., Muller P.A.J. GOF Mutant p53 in Cancers: A Therapeutic Challenge. *Cancers*. 2022;14(20):5091. Doi: 10.3390/cancers14205091.
39. Singh R.D., Patel K.R., Patel P.S. p53 mutation spectrum and its role in prognosis of oral cancer patients: A study from Gujarat, West India. *Mutat. Res.* 2016;783:15–26. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.12.001.
40. Deneka A.Y., Baca Y., Serebriiskii I.G., et al. Association of TP53 and CDKN2A mutation profile with tumor mutation burden (TMB) in head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 2022;28(9):1925. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4316.
41. Murnyák B., Hortobágyi T. Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer. *Oncotarget*. 2016;7(40):64910–20. Doi: 10.18632/oncotarget.11912. [PMID: 27626311, PMCID: PMC5323125].
42. Köbel M., Kang E.Y. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2021;40(1):32–40. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000725. [PMID: 33290354].
43. Lahin A., Emily B., Matthew S., et al. Expression of P53 and Prognosis in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Int. J. Cancer Clin. Res.* 2019;6:122. Doi.org/10.23937/2378-3419/1410122.
44. Kobayashi K., Yoshimoto S., Ando M., et al. Full-coverage TP53 deep sequencing of recurrent head and neck squamous cell carcinoma facilitates prognostic assessment after recurrence. *Oral Oncol.* 2021;113:105091. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105091. [Epub 2020 Nov 26, PMID: 33249291].
45. Chung C.H., Guthrie V.B., Masica D.L., et al. Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann. Oncol.* 2015;26(6):1216–23. Doi: 10.1093/annonc/mdv109. [Epub 2015 Feb 23, PMID: 25712460, PMCID: PMC4516044].
46. Miller I., Min M., Yang C., et al. Ki67 is a Graded Rather than a Binary Marker of Proliferation versus Quiescence. *Cell Rep.* 2018;24(5):1105–12. e5. Doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.110.
47. Uxa S., Castillo-Binder P., Kohler R., et al. Ki-67 gene expression. *Cell Death Differ.* 2021;28(12):3357–70. Doi: 10.1038/s41418-021-00823-x.
48. Mohammed A.A. Quantitative assessment of Ki67 expression in correlation with various breast cancer characteristics and survival rate; cross sectional study. *Ann. Med. Surg.* 2019;48:129–34. Doi: 10.1016/j.amsu.2019.11.005.
49. Tong G., Zhang G., Liu J., et al. Cutoff of 25% for Ki67 expression is a good classification tool for prognosis in colorectal cancer in the AJCC-8 stratification. *Oncol. Rep.* 2020;43(4):1187–98. Doi: 10.3892/or.2020.7511.
50. Gadbaill A.R., Sarode S.C., Chaudhary M.S., et al. Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *J. Appl. Oral Sci.* 2021;29:e20200751. Doi: 10.1590/1678-7757-2020-0751.
51. Jing Y., Zhou Q., Zhu H., et al. Ki-67 Is an independent prognostic marker for recurrence and relapse in oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2019;128(1):e76. Doi: 10.1016/j.oooo.2019.02.188.
52. Liu M., Lin C., Huang Q., et al. SRSF3-Mediated Ki67 Exon 7-Inclusion Promotes Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Progression via Repressing AKRIC2. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3872. Doi: 10.3390/ijms24043872.
53. Salem A. Dismissing links between HPV and aggressive tongue cancer in young patients. *Ann. Oncol.* 2010;21(1):13–7. Doi: 10.1093/annonc/mdp380.
54. Lee S.Y., Cho N.H., Choi E.C., et al. Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;39(7):678–83. Doi: 10.1016/j.ijom.2010.03.014.
55. Huang K., Ni G., Ma B., et al. Importance of human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas of the tongue in Guangdong Province, China. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(1):0300060519897187. Doi: 10.1177/0300060519897187.

Поступила 21.01.2025

Получены положительные рецензии 27.02.25

Принята в печать 24.03.25

Received 21.01.2025

Positive reviews received 77.02.25

Accepted 24.03.25

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в написание статьи.

Contribution of the authors: all the authors have made an equivalent contribution to the writing of the article.

Информация об авторах:

Сюй ЩиЦзюнь — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, тел.: +7(985) 073-91-88, e-mail: 916075586@qqcom. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>.

Самойлова С.И. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Решетов И.В. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России». Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

Хан ЮйЯо — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>.

Давидюк Д.Н. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>.

Ян Синь — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>.

Сукорцева Н.С. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Демура Т.А. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Нводо П.Т. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>.

Information about the authors:

ShiJun Xu — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6; tel.: +7 (985) 073-91-88; e-mail: 916075586@qq.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>.

Samoilova S.I. — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Reshetov I.V. — University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

YuYao Han — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

Davidyuk D.N. — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1231-2289>.

XinYi Yang — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2320-0834>.

Sukortseva N.S. — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Demura T.A. — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Нводо П.Т. — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3962-5924>.