

© Team of authors, 2023 / © Коллектив авторов, 2023

First experience of using intraoperative photodynamic therapy for primary locally advanced cancer of the oral mucosa

O.I. Kit, M.A. Engibaryan, E.Yu. Komarova, E.F. Komarova, A.A. Maslov, S.N. Dimitriadi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Contacts: Elizaveta Yuryevna Komarova – e-mail: lil_liza777@mail.ru

Первый опыт применения интраоперационной фотодинамической терапии первичного местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта

О.И. Кит, М.А. Енгибарян, Е.Ю. Комарова, Е.Ф. Комарова, А.А. Маслов, С.Н. Димитриади

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия
ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия
Контакты: Комарова Елизавета Юрьевна – e-mail: lil_liza777@mail.ru

口腔黏膜原发性局部晚期癌的围手术期光动力疗法的第一次经验

O.I. Kit, M.A. Engibaryan, E.Yu. Komarova, E.F. Komarova, A.A. Maslov, S.N. Dimitriadi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
通讯作者: Komarova Elizaveta Yurievna – e-mail: lil_liza777@mail.ru

Objective. Cancer of the oral mucosa is frequently detected only at stages III and IV of the disease despite the visual accessibility of the tumor in 37.6% of the total number of cases, resulting in recurrence being the main problem after completion of primary treatment in these patients. The search for interventions to improve the treatment efficacy of locally advanced oral mucosa tumors is ongoing.

Material and methods. Twelve patients with primary locally advanced cancer of the oral mucosa T3-4aN0-2M0 underwent radical tumor excision and intraoperative photodynamic therapy (PDT). The device “Latus-T Fara” with the following parameters: wavelength 662 nm, power density 45 MW, light energy at a dose of 200–300 J/cm² was used along with Chlorin E6 photosensitizer. PDT was carried out on the postsurgical tumor bed before the surgical wound was closed, and PDT duration depended on the size of the tumor bed.

Results. In 1 (8.3%) out of 12 patients, partial failure of the dermal-fat flap used for plastic surgery of the mouth floor was noted together with the wound dehiscence. In all patients within 3 days after surgery with the use of intraoperative PDT there was a pronounced edema of soft tissues in the area of the floor of the mouth, lips, cheeks. On the third day after surgery, decannulation was performed after the regression of edema and the restoration of sufficient mobility of the tongue: within the time period when patients had increased tongue stump movements and were able to swallow saliva without gagging. On day 9, the sutures were removed, and the nasogastric tube was removed. No late complications were observed. Twelve months after complex or combined treatment with the addition of intraoperative PDT, 100% of patients had no signs of local recurrence and metastasis.

Conclusion. A safe method of intraoperative photodynamic therapy for the treatment of patients with locally advanced cancer of the oral mucosa has been developed, wherein the treatment is applied to the surgical bed before the wound defect closure. The analysis of the short-term outcomes after 12 months suggests the possibility of using intraoperative photodynamic therapy to prevent the development of local recurrences and metastasis in patients with primary locally advanced cancer of the oral mucosa.

Key words: intraoperative photodynamic therapy, locally advanced oral mucosa cancer, Chlorin E6 photosensitizer, Latus-T Fara

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state task on the topic: Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment.

For citation: Kit O.I., Engibaryan M.A., Komarova E.Yu., Komarova E.F., Maslov A.A., Dimitriadi S.N. First experience of using intraoperative photodynamic therapy for primary locally advanced cancer of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(4):33–38

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.33-38

Актуальность. Рак слизистой оболочки полости рта (СОПР), несмотря на визуальную доступность опухолей у 37,6% от общего числа заболевших, выявляют только на III и IV стадиях заболевания, вследствие чего основной проблемой после проведенного лечения у таких пациентов является рецидивирование. Востребованным является поиск методов воздействия, которые позволили бы повысить эффективность лечения при местно-распространенных опухолях СОПР.

Материал и методы. Двенадцати пациентам первичным местно-распространенным раком СОПР T3-4aN0-2M0 проводили радикальное удаление опухоли с применением интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ). Использовали прибор «Латус-Т Фара» со следующими параметрами: длина волны 662 нм, плотность мощности 45 мВт, световая энергия в дозе 200–300 Дж/см² и фотосенсибилизатор «Хлорин Е6». ФДТ осуществляли на хирургическое ложе перед ликвидацией раневого дефекта, продолжительность зависела от размера ложа удаленной опухоли.

Результаты. У 1 (8,3%) из 12 пациентов была отмечена частичная несостоятельность кожно-жирового лоскута, использованного для пластики дна полости рта, диастаз краев раны. У всех больных наблюдался выраженный отек мягких тканей дна полости рта, губ, щек в течение 3 суток после хирургического вмешательства с применением интраоперационной ФДТ. На 3-и сутки после операции пациенты были деканулированы после регресса отека и восстановления достаточной подвижности языка: В те же сроки, когда у пациента увеличивались в объеме движения культи языка, больные могли проглатывать слюну без поперхивания. На 9-е сутки снимали швы, удаляли назогастральный зонд. Поздних осложнений не наблюдалось. Через 12 месяцев после комплексного или комбинированного лечения с дополнением интраоперационной ФДТ у 100% больных данных за локальный рецидив и метастазирование не выявлено.

Закключение. Разработан безопасный способ интраоперационной ФДТ в лечении больных местно-распространенным раком СОПР, при этом воздействие осуществляют на хирургическое ложе перед устранением раневого дефекта. Анализ ближайших результатов лечения через 12 месяцев позволяет предполагать возможности применения интраоперационного фотодинамического воздействия с целью профилактики развития локальных рецидивов и метастазирования у больных первичным местно-распространенным раком СОПР.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, местно-распространенный рак слизистой оболочки полости рта, фотосенсибилизатор «Хлорин Е6», «Латус-Т Фара»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания по теме: Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения.

Для цитирования: Кит О.И., Енгибарян М.А., Комарова Е.Ю., Комарова Е.Ф., Маслов А.А., Димитриади С.Н. Первый опыт применения интраоперационной фотодинамической терапии первичного местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2023;11(4):33–38

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.33-38

目标: 口腔粘膜癌虽然在总患病人数的37.6%可视范围内发现了肿瘤, 但仅在疾病的III和IV期才被检测出来, 因此治疗后此类患者的主要问题是复发。因此有必要寻找能提高局部晚期SOPR肿瘤治疗效果的方法。

材料和方法: 随机选择了12名口腔粘膜局部晚期癌症患者(T3-4aN0-2M0), 采用术中光动力疗法(PDT)进行肿瘤的根治性切除。所使用的设备为“Latus-T Fara”, 参数如下: 波长662 nm, 功率密度45 MW, 光能量为200-300 J/cm², 光敏剂为“叶绿素E6”。PDT在消除创面缺陷之前的手术床上进行, 持续时间取决于切除肿瘤的床位的大小。

结果: 在12名患者中, 有1名(8.3%)患者发现了部分皮脂瓣手术失败, 用于口腔底部整形手术时伤口边缘发生分离。在术后3天内, 所有患者口腔底部、嘴唇和脸颊均明显肿胀, 随着术后消肿和舌头活动恢复到足够的程度, 患者在术后第3天尝试拔除气管套管: 此时患者的舌头残端增大, 患者能够正常咽下唾液而不会呛到。第9天拆除缝线, 拔除鼻胃管。未观察到晚期并发症。经过联合治疗并加入术中光动力疗法的综合治疗后, 12个月后100%的患者没有局部复发和转移的数据。

结论: 在处理局部晚期口腔粘膜癌患者时, 已经开发出一种安全的术中光动力疗法方法, 其效果是在消除创面缺陷之前施行在手术床上。对治疗的即刻结果进行12个月的分析表明, 术中光动力效应可能用于预防原发局部晚期口腔粘膜癌患者的局部复发和转移的发展。

关键词: 术中光动力疗法、局部晚期口腔粘膜癌、光敏剂“Chlorin E6”、“Latus-T Fara”

利益冲突: 作者没有要声明的利益冲突。

资金支持: 该研究是在国家任务的框架内进行的, 任务主题是: 基于对恶性肿瘤及其微环境的新免疫和分子遗传特征识别, 开发预测和预测算法。

引用: Kit O.I., Engibaryan M.A., Komarova E.Yu., Komarova E.F., Maslov A.A., Dimitriadi S.N. The first experience of intraoperative photodynamic therapy of primary locally advanced cancer of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(4):33–38

Doi: 10.25792/HN.2023.11.4.33-38

Актуальность

Рак слизистой оболочки полости рта (СОПР) в России в 2021 г. диагностирован у 30,8 человек на 100 тыс. населения, при этом уровень смертности от данного заболевания составил 27,58 человек. У 37,6% от общего числа заболевших опухоли данной локализации, несмотря на их визуальную доступность, выявляют только на III и IV стадиях заболевания [1]. Основная проблема, возникающая у пациентов с III–IV стадиями рака СОПР после проведенного лечения – рецидивирование, которое составляет 25–50% [2–4]. Учитывая данные факты, востребованным является поиск методов воздействия, позволяющих повысить эффективность лечения при местно-распространенных опухолевых процессах данной локализации.

Одним из вариантов является применение фотодинамической терапии (ФДТ). К преимуществам данного метода для онкологической практики относится: селективность воздействия (фотосенсибилизатор избирательно накапливается преимущественно в опухолевой ткани), стимуляция неспецифического иммунного ответа, возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани, отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии [6–7]. В лечении опухолей СОПР, где глубина инвазии более 10 мм, несмотря на их анатомическую доступность, применение ФДТ не эффективно из-за ограниченного проникновения лазерного луча [12]. Существуют работы, в которых доказана целесообразность применения ФДТ у больных поверхностно-распространенным раком полости рта [8–11]. При местно-распространенных опухолях СОПР с глубиной инвазии более 8 мм, эффективным предполагается фотобиологическое воздействие на возможно оставшиеся жизнеспособные опухолевые клетки в хирургическом поле с целью профилактики рецидивирования и метастазирования [13].

Целью исследования является разработка методики интраоперационной ФДТ для улучшения результатов лечения первичного местно-распространенного рака СОПР.

Материал и методы

В исследовании участвовали 42 пациента первичным местно-распространенным раком СОПР T3-4aN0-2a,b,cM0, средний возраст которых составлял 63,2±14,4 года. Из них 12 пациентов составили основную группу, данным больным проводили комплексное лечение, дополненное интраоперационной ФДТ. По морфологической структуре все опухоли были представлены

плоскоклеточным раком, из них умеренно дифференцированным –79%, высокодифференцированным – 17% и низкодифференцированным – 5%. Больным проводилось радикальное удаление местно-распространенной опухоли СОПР с проведением интраоперационной ФДТ.

Исследование было одобрено этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, было проведено комплексное лабораторно-клиническое обследование.

Суть метода интраоперационной ФДТ заключалась в том, что за 3,0–3,5 часа до предполагаемого удаления опухоли СОПР внутривенно капельно вводился фотосенсибилизатор. Мы использовали Хлорин Е6, в дозе 1,4 мг на 1 кг массы тела пациента, разведенный 250 мл физиологического раствора. Продолжительность введения фотосенсибилизатора составляла 30–40 минут. Глаза пациента сразу были защищены темными очками, которые снимали только через сутки после хирургического вмешательства.

В объем тканей, удаляемых во время хирургического лечения, были включены ткани языка, слизистая оболочка и мышцы дна полости рта, при необходимости резецировали нижнюю челюсть, ткани ротоглотки. Согласно клиническим рекомендациям, выполняли операции на лимфатическом коллекторе шеи в необходимом объеме, накладывали превентивную трахеостому.

После завершения этапа удаления опухоли полости рта, кожу вокруг операционного поля и здоровые окружающие ткани экранировали стерильными восьмислойными марлевыми салфетками и проводили ФДТ перед закрытием раневого дефекта. Использовали прибор «Латус-Т Фара», которая имела следующие параметры: длина волны 662 нм, плотность мощности 45 мВт, световая энергия в дозе 200–300 Дж/см² (рис. 1).

Источник лазерного излучения размещался таким образом, чтобы площадь воздействия охватывала как ложе удаленной опухоли, так и края операционной раны. Установка лампы для фотодинамического воздействия показана на рис. 2.

Продолжительность воздействия зависела от размера ложа удаленной местно-распространенной опухоли полости рта и рассчитывалась по формуле: $T=T_0 \times pw/kp$, где T_0 – табличное значение времени облучения, pw – коэффициент, показывающий во сколько раз плотность энергии WS (Дж/см²), которую необходимо набрать поверхности, отличается от табличной $WS/0 = 100$ Дж/см²: $pw=WS/100$, kp – коэффициент, показывающий во сколько раз мощность лазера отличается от табличной $P_0=100$ мВт: $kp=P/100$.



Рис. 1. Лампа для фотодинамической терапии
Figure 1. Photodynamic therapy lamp

После окончания сеанса выполняли гемостаз в послеоперационной ране, пластику образовавшегося дефекта, вводили назогастральный зонд. Осложнений во время хирургического вмешательства выявлено не было, общая кровопотеря составляла 300–400 мл.

Результаты

При анализе ранних послеоперационных осложнений, у 1 (8,3%) из 12 пациентов отмечена частичная несостоятельность кожно-жирового щечного лоскута, диастаз краев раны. У всех больных наблюдался выраженный отек мягких тканей дна полости рта, губ и щек в течении 3 суток после операции с применением интраоперационной ФДТ. На 3-и сутки после операции пациенты были деканюлированы после регресса отека и восстановления достаточной подвижности языка: в те же сроки, когда увеличивались в объеме движения культи языка, больные могли проглатывать слюну без поперхивания. На 9-е сутки снимали швы, удаляли назогастральный зонд. С этого времени больные начинали питаться сначала жидкой пищей, затем употребляли размягченную, а некоторые и твердую пищу. Поздних осложнений не наблюдалось.

Всем пациентам, согласно клиническим рекомендациям, проводилось лучевое или химиолучевое лечение, в зависимости от результата послеоперационного гистологического исследования.

Через 12 месяцев после комплексного или комбинированного лечения с дополнением интраоперационной ФДТ у 12 (100%) больных данных за локальный рецидив и метастазирование не выявлено.

Применение разработанного метода можно продемонстрировать на клиническом примере.

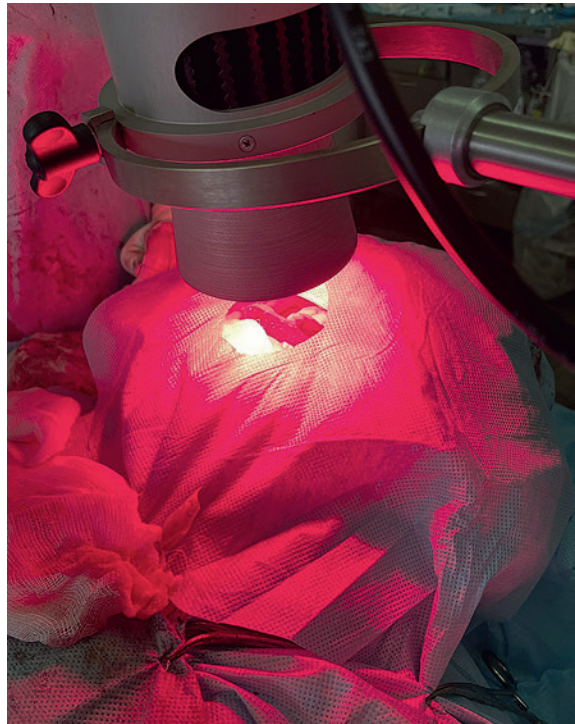


Рис. 2. Интраоперационное воздействие у пациента после гемиглоссэктомии
Figure 2. Intraoperative effects in a patient after hemiglossectomy

Клинический пример

Больной Д., 1953 г.р., И/б №С-790/М, поступил в ООГШ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ с диагнозом: «(С04.8) Рак слизистой оболочки дна полости рта с распространением на язык, Т3NхM0, st III, кл. гр 2». При осмотре у больного дыхание через естественные пути свободное. Лимфатические узлы на шее не пальпируются. Открывание рта в полном объеме, безболезненное. При орофарингоскопии в средних отделах дна полости рта слева, с распространением на боковую поверхность языка определяется экзофитная бугристая опухоль, смешанного типа, с изъязвлением, плотной консистенции, размером до 4,5 см., на широком основании, резко болезненная при пальпации. Движения языка частично ограничены, болезненные. Отмечается ихорозный запах изо рта. Другие ЛОР-органы без видимой патологии. При ультразвуковом исследовании лимфоузлов шеи – шейные лимфоузлы не увеличены, подчелюстные лимфоузлы: справа 0,5–0,7 см, слева 0,8 см.

По данным спиральной компьютерной томографии органов головы и шеи с внутривенным контрастированием выявлен инфильтративный t-r дна полости рта слева 3,6x2,8 см, неравномерно накапливающий контраст, без инвазии в костные структуры.

Выполнена биопсия опухоли дна полости рта, результат гистологического №767/22: «В биоптате слизистой оболочки – умеренно дифференцированная плоскоклеточная ороговевающая карцинома».

Способ предложенного нами хирургического вмешательства у данного пациента заключался в выполнении шейной лимфаденэктомии 1–3 уровней слева (согласно клиническим рекомендациям), резекции дна полости рта с гемиррезекцией языка



Рис. 3. Вид послеоперационной раны до фотодинамического воздействия

Figure 3. View of a postoperative wound according to photodynamic exposure

слева, с краевой резекцией нижней челюсти и проведением интраоперационной ФДТ на ложе удаленной опухоли (рис. 3, 4). После окончания сеанса выполняли пластику послеоперационного дефекта, постановку временной трахеостомы, вводили назогастральный зонд.

Во время хирургического вмешательства осложнений не наблюдалось, общая кровопотеря составила 250 мл. Ранних и поздних послеоперационных осложнений не наблюдалось. В течение 2 суток после хирургического лечения у пациента сохранялся умеренный отек мягких тканей дна полости рта, губ и щек. Деканулирован на 3-и сутки. Послеоперационная рана в полости рта зажила первичным натяжением, восстановилась функция глотания, назо-гастральный зонд был удален на 8-е сутки. Пациент был выписан из стационара на 10-е сутки.

Послеоперационный гистологический результат №№6557-88/22: В слизистой оболочке – плоскоклеточная ороговевающая карцинома G2, с изъязвлением, воспалением, ангиоваскулярной инвазией, врастанием опухоли в ткань малых слюнных желез. По линии резекции опухолевых клеток не обнаружено. Подчелюстная область – в 6 лимфоузлах слева и 7 лимфоузлах справа метастазов карциномы не обнаружено. В 4 лимфоузлах сонного треугольника слева и 4 лимфоузлах сонного треугольника справа метастазов карциномы не обнаружено pT3N0.

На основании этого пациенту проводилось лучевое лечение, включающее СОД 60 Гр на ложе опухоли и 50 Гр на лимфоколлектор шеи.

Через 12 месяцев после проведенной интраоперационной ФДТ в составе комбинированного лечения местно-распространенного рака СОПР данных за локальный рецидив и метастазирование не выявлено.



Рис. 4. Вид послеоперационной раны после фотодинамического воздействия

Figure 4. View of a postoperative wound after photodynamic exposure

Заключение

Согласно поставленной цели исследования, разработан метод ФДТ для улучшения лечения больных местно-распространенным раком СОПР, который проводят во время операции с использованием оборудования для фотодинамической терапии, при этом воздействие осуществляют на хирургическое ложе перед ликвидацией раневого дефекта. Неосложненное течение послеоперационного периода у больных местно-распространенным раком СОПР свидетельствует о безопасности разработанного способа ФДТ. Анализ ближайших результатов лечения через 12 месяцев позволяет предполагать возможности применения интраоперационного фотодинамического воздействия с целью профилактики развития локальных рецидивов и метастазирования у больных первичным местно-распространенным раком СОПР. Исследование в данном направлении продолжается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021г. М., 2022. 252 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021. M., 2022. 252 p. (In Russ.)].
2. Задеренко И.А., Алиева С.Б., Дробышев А.Ю., Азизян Р.И. Рецидивы рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: клиника, диагностика, лечения. Клиницист. 2013;1:48–55. [Zaderenko I.A., Alieva S.B., Drobyshev A.Yu., Azizyan R.I. Recurrences of cancer of the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx: clinic, diagnosis, treatment. Klinicist. 2013;1:48-55. (In Russ.)].

3. Кит О.И., Комарова Е.Ф., Кононенко В.И. и др. Способ прогнозирования развития рецидивов у больных раком слизистой оболочки рта. Патент РФ №2635535С, 2017. [Kit O.I., Komarova E.F., Kononenko V.I., etc. A method for predicting the development of relapses in patients with cancer of the oral mucosa. RF Patent No. 2635535С, 2017 (In Russ.)].
4. Светицкий П.В. Радикальное удаление распространенного рака полости рта и ротоглотки. Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(2):15–21. Doi: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-2>. [Svetitskiy P.V. Radical removal of advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. Yuzhno-rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2021;2(2):15–21 (In Russ.)].
5. Chow L.Q. Head and Neck Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(1):60–72. Doi: <https://doi.org/10.1056>.
6. Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020;4:15–19. Doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-15-19>. [Korshunova O.V., Plekhova N.G. Photodynamic therapy in oncology: present and future. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2020;4:15–19 (In Russ.)].
7. Дунаевская В.В., Церковский Д.А., Татарчук Т.Ф., Гончарук И.В. Фотодинамическая терапия в клинической онкологии (аналитический обзор и собственный опыт). Клиническая онкология. 2020;10,3(39):1–8. Doi: <https://doi.org/10.32471>. [Dunaevskaya V.V., Tserkovskiy D.A., Tatarchuk T.F., Goncharuk I.V. Photodynamic therapy in clinical oncology (analytical review and own experience). Klinicheskaya onkologija. 2020;10,3(39):1–8 (In Russ.)].
8. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(4):250–81. Doi: <https://doi.org/10.3322>.
9. Cerrati E.W., Nguyen S.A., Farrar J.D., Lentsch E.J. The efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Ear. Nose Throat. J.* 2015;94(2):72–9. Doi: <https://doi.org/10.1177/014556131509400208>.
10. Yanovsky R.L., Bartenstein D.W., Rogers G.S., et al. T. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2019;35(5):295–303. Doi: <https://doi.org/10.1111>.
11. Каприн А.Д., Иванов А.А. Способ лечения рака полости рта. Патент РФ №2713530С2. 2020. [Kaprin A.D., Ivanov A.A. Method of treatment of oral cancer. RF Patent No. 2713530С2. 2020. (In Russ.)].
12. Lin J., Ni G., Ding T., et al. Photodynamic Therapy for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Photoenergy.* 2021;1–14. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6641358>.
13. Cardoso M., Marto C.M., Paula A., et al. Effectiveness of photodynamic therapy on treatment response and survival of patients with recurrent oral squamous cell carcinoma: a systematic review protocol. *JBI. Evid. Synth.* 2022;20(3):917–23. Doi: <https://doi.org/10.11124>.

Поступила 25.10.2022

Получены положительные рецензии 15.08.23

Принята в печать 03.10.23

Received 25.10.2022

Positive reviews received 15.08.23

Accepted 03.10.23

Вклад авторов. Все авторы внесли равнозначный вклад в создание статьи.

Contribution of the authors. All authors contributed equally to the manuscript.

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SCOPUS ID 55994103100.

Енгибарян Марина Александровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: mar457@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SCOPUS ID 57046075800.

Комарова Елизавета Юрьевна — аспирант ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; тел.: +7 (918) 501-13-76; e-mail: lil_liza777@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>. Scopus ID: 57217081452

Комарова Екатерина Федоровна — д.биол.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, заведующая кафедрой биомедицины (и психофизиологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ. Адрес: Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29; тел.: +7 (928) 777-75-23; e-mail: ekaterinafkomarova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, Scopus ID 55890096600.

Маслов Андрей Александрович — д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; тел.: +7 (918) 506-54-08; e-mail: maslova@rniol.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SCOPUS ID 7103225044

Димитриади Сергей Николаевич — д.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава РФ. Адрес: 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; тел.: +7 (928)-279-17-90; e-mail: dimitriadi@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SCOPUS ID 57076762000.

Information about the authors:

Oleg Ivanovich Kit — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SCOPUS ID 55994103100.

Marina Alexandrovna Engibaryan — Dr. Med. Sci., Chief Researcher, Head of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; e-mail: mar457@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SCOPUS ID 57046075800.

Elizaveta Yurievna Komarova — Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; tel: +7 (918) 501-13-76; e-mail: lil_liza777@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1252-8094>. Scopus ID: 57217081452

Ekaterina Fedorovna Komarova — Dr. Biol. Sci., Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63, Rostov-on-Don, Russia; Head of the Department of Biomedicine (and Psychophysiology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Address: Rostov-on-Don, Pereulok Nakhichevanskiy, 29; tel: +7 (928) 777-75-23; e-mail: ekaterinafkomarova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7553-6550>, Scopus ID 55890096600.

Andrey Alexandrovich Maslov — Dr. Med. Sci., Professor, Chief Physician of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; tel: +7 (918) 506-54-08; e-mail: maslova@rniol.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SCOPUS ID 7103225044

Sergey Nikolaevich Dimitriadi — Dr. Med. Sci., Chief Researcher of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia. Address: 344037 Rostov-on-Don, 14-ya Liniya St., 63; tel: +7(928)-279-17-90; e-mail: dimitriadi@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SCOPUS ID 57076762000.