

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63
УДК: 617.51/.52-006.6-08-059:577.112]-037



Для цитирования: Бахронов И.А., Какурина Г.В., Жуйкова Л.Д., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогноз эффективности комбинированной терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 56–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63

For citation: Bakhronov I.A., Kakurina G.V., Zhuykova L.D., Kondakova I.V., Choyazonov E.L. Prediction of combination therapy efficacy in patients with locally advanced squamous cell oropharyngeal carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 56–63. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-56-63

ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

И.А. Бахронов, Г.В. Какурина, Л.Д. Жуйкова, И.В. Кондакова,
Е.Л. Чойнзонов

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Актуальность. Плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны характеризуется диагностикой на поздних стадиях заболевания и высокой смертностью. Общепринятым стандартом лечения опухолей этой локализации является комбинированное лечение с предоперационной химиолучевой терапией. Существует проблема поиска критериев прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии для назначения ее пациентам. **Цель исследования** – выявить актин-связывающие белки в сыворотке крови, способные прогнозировать эффективность комбинированной предоперационной терапии у больных раком орофарингеальной зоны. **Материал и методы.** Изучали сыворотку крови 45 первичных больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области II–IV стадии. Все пациенты получали предоперационную химиолучевую терапию, включающую паклитаксел и карбоплатин, с назначением через 2 нед лучевой терапии в стандартном режиме. До лечения в сыворотке крови определяли актин-связывающие белки CAP1, фасцин, эзрин, гелъзолин и профилин методом ИФА. **Результаты.** Полный или частичный ответ на предоперационную химиолучевую терапию был зарегистрирован у 27 пациентов, прогрессирование или стабилизация опухолевого процесса – у 18 больных. Сопоставление концентрации сывороточных актин-связывающих белков до лечения с результатами предоперационной химиолучевой терапии показало, что сывороточный уровень эзрина был ниже у пациентов с отсутствием ответа опухоли на проводимое лечение по сравнению с группой больных с частичным или полным ответом на лечение. Использование ROC-анализа подтвердило прогностическую значимость порогового уровня эзрина в сыворотке крови 2,50 нг/мл. При меньшем значении показателя можно прогнозировать ответ опухоли на ХЛТ как неблагоприятный (меньше 75 % по шкале RECIST). Чувствительность составила 72 %, специфичность – 71 %. **Заключение.** Определение уровня актин-связывающего белка эзрина в сыворотке крови больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны имеет предикторную значимость в отношении предоперационной химиолучевой терапии.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак орофарингеальной зоны, предоперационная химиолучевая терапия, актин-связывающие белки, эзрин, прогноз.

PREDICTION OF COMBINATION THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL OROPHARYNGEAL CARCINOMA

I.A. Bakhronov, G.V. Kakurina, L.D. Zhuykova, I.V. Kondakova,
E.L. Choyzonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Background. Oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) is characterized by late-stage diagnosis and high rate of mortality. Combined modality treatment including preoperative chemoradiotherapy (CRT) is the standard of care for OPSCC. The search for criteria for predicting the efficacy of preoperative chemoradiotherapy with a view to prescribe it to those patients for whom it is really indicated and will be effective remains challenging. **The aim of the study** was to identify serum actin-binding proteins that can predict preoperative therapy efficacy in patients with OPSCC. **Material and Methods.** Blood serum from 45 patients with stage II–IV OPSCC was studied. All patients received preoperative chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. Radiation therapy in a standard mode was given 2 weeks after chemotherapy. Serum levels of actin-binding proteins (CAP1, fascin, ezrin, gelsolin, and profilin) were determined before treatment using ELISA. **Results.** Complete or partial response to preoperative CRT was achieved in 27 patients. Disease progression or stabilization was observed in 18 patients. A comparison of the serum levels of actin-binding proteins before treatment with those obtained after preoperative CRT showed that the serum level of ezrin was lower in patients who did not respond to preoperative CRT than in patients with partial or complete response to therapy. ROC-analysis showed that the serum level of ezrin of less than 2.50 ng/ml can predict the tumor response to CRT as unfavorable (less than 75 % according to the RECIST scale). The sensitivity was 72 % and the specificity was 71 %. **Conclusion.** Determination of the serum level of ezrin in patients with OPSCC has a predictive value in relation to preoperative chemoradiotherapy.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, preoperative chemoradiotherapy, actin-binding proteins, ezrin, prognosis.

Введение

В общей структуре онкологической смертности в РФ плоскоклеточный рак области головы и шеи (ПРГШ) занимает 8-е ранговое место, а по распространенности среди других злокачественных новообразований – 6-е место [1]. При этом в России злокачественные новообразования области головы и шеи составляют 6,2 % от общей онкологической заболеваемости, доля мужского населения составляет – 7,7 %, женского населения – 4,8 %. [1]. В мировой статистике ежегодно регистрируется свыше 500 тыс. новых случаев злокачественных опухолей области головы и шеи и более 270 тыс. больных ПРГШ умирает в течение года [2, 3]. Несмотря на доступность для осмотра и возможность своевременной диагностики, в 60–80 % случаев опухоли области головы и шеи регистрируются на III–IV стадиях заболевания, что свидетельствует о значительном уровне запущенности и высокой летальности. Так, на III–IV стадии опухолевый процесс диагностируется в 59,3 % случаев среди впервые выявленных больных раком гортани, рак ротоглотки – в 63,3 %, рак полости рта – в 44 % [4, 5].

Считается, что объединенная группа опухолей плоскоклеточного рака головы и шеи характеризуется не только однотипным гистологическим строением, но и сходными клиническими прояв-

лениями, в том числе характерной для неоплазий этой локализации агрессивностью течения [6]. При первичном обращении более чем у 60 % больных ПРГШ выявляются местнораспространенные опухоли. При распространенном опухолевом процессе стандартом является комбинированное лечение, сочетающее хирургическое удаление первичного опухолевого очага с лимфодиссекцией по показаниям, и пред- или послеоперационный курс лучевой или химиотерапии (ХЛТ) [7]. Комплексный подход с неоадьювантным химиолучевым компонентом обусловлен сложностью анатомических структур головы и шеи, наличием жизненно важных органов, эстетическими аспектами и, в конечном счете, способствует увеличению эффективности лечения. При последующей операции такой подход позволяет сохранить форму и функцию пораженного органа, порой даже при изначально сомнительно резектабельном процессе [8].

Важным компонентом комбинированного лечения больных распространенным ПРГШ является лучевая терапия (ЛТ), возможности которой не следует переоценивать [9]. В связи с этим крайне важно применение комбинированных программ лечения, элиминирующих диссеминированные по организму опухолевые клетки, с последующей ЛТ и/или хирургическим лечением [10, 11]. В настоя-

щее время применяется ряд препаратов, наиболее эффективных в отношении местнораспространенного ПРГШ: препараты платины, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел и цетуксимаб. Из этой линейки препараты платины проявили себя как наиболее эффективные противоопухолевые средства, несмотря на их высокую токсичность. В свете развития персонализированной медицины необходима разработка критериев для назначения предоперационной ХЛТ именно тем пациентам, для которых она будет эффективна. Эти критерии могли бы прогнозировать эффективность ХЛТ и улучшить результаты лечения с сокращением его стоимости [12].

Актуально исследование молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность предоперационной ХЛТ у больных раком орофарингеальной области [13]. Потенциальными предикторами могут быть актин-связывающие белки, которые осуществляют реорганизацию актинового цитоскелета [14]. Актин-связывающие белки принимают участие не только в формировании клеточной мобильности, они также участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза клеток, адгезии, эндоцитоза и экзоцитоза [15–17]. В наших предварительных исследованиях показано присутствие в сыворотке крови больных раком головы и шеи циклаза-ассоциированного протеина-1 (CAP1), который участвует в регуляции актинового цитоскелета и сигналинге Ras/cAMP [18, 19]; кофилина, деполимеризующего актиновые нити; гельзолина, разрывающего нить актина; профилина, усиливающего рост актиновых микрофиламентов, и эрина, соединяющего актиновые нити с плазматической мембраной [20].

Цель исследования – выявить актин-связывающие белки в сыворотке крови, способные прогнозировать эффективность комбинированной предоперационной терапии у больных раком орофарингеальной зоны.

Материал и методы

В исследование вошло 45 первичных больных плоскоклеточным местнораспространенным раком орофарингеальной области II–IV стадии (33 мужчины и 12 женщин), которые получили комбинированное лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Возраст пациентов – от 41 до 74 лет (медиана – 61,5 года). Плоскоклеточный рак полости рта выявлен у 27, ротоглотки – у 18 пациентов (табл. 1). У всех больных получено гистологическое подтверждение диагноза: высокодифференцированный рак диагностирован у 15 (33 %), умеренно дифференцированный – у 29 (64 %), низкодифференцированный – у 1 (3 %) пациента.

Химиотерапия (ХТ) проводилась по следующей схеме: паклитаксел – 175 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й день, карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) – внутривенно, капельно в 1-й день, по-

вторный курс – через 3 нед. Все пациенты получили 2 курса ХТ. Через 2 нед после второго курса ХТ назначалась дистанционная гамма-терапия (ДГТ), которая проводилась на установке ТераТрон, РОД 2,0 Гр, поля облучения – 10×10 см или 6×6 см. У всех пациентов после СОД 40,0 изоГр на область первичной опухоли и регионарного лимфооттока в сочетании с 2 курсами полихимиотерапии выполнялась компьютерная томография с контрастированием и эндоскопическое исследование для оценки эффективности по шкале RECIST.

Пациенты были распределены на 2 группы:

I группа: 25 пациентов с первичными злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки (стадии T1–4N0–2M0). Больным назначалось химиолучевое лечение, включающее лучевую терапию СОД 60–65 изоГр на область первичной опухоли и регионарных лимфоузлов и 2 курса химиотерапии по вышеуказанной схеме. Пациента относили к I группе при регрессии опухоли на 75 % и более (по шкале RECIST) после 2 курсов ХТ и ДГТ СОД 40 изоГр.

II группа: 20 больных с первичными злокачественными опухолями полости рта, ротоглотки (стадии T1–4N0–2M0). Больные этой группы получали аналогичную химиолучевую терапию. На 2-м этапе комбинированного лечения выполнялось оперативное вмешательство на первичном очаге и лимфопутях (по показаниям) с использованием органосохраняющих и функционально-щадящих методик. Критерий включения во II группу – регрессия опухоли менее 75 % после 2 курсов химиотерапии и ДГТ СОД 40 изоГр.

В сыворотке крови больных до лечения проводили анализ уровня актин-связывающих белков: CAP-1, профилина-1, кофилина-1, фасцина-1, эрина. Исследование выполняли на микропланшетном ИФА ридере Multiskan FC 100 (ThermoFisher Scientific) с помощью ELISA-метода [20].

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Выполнена проверка результатов на соответствие выборки нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев: U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса. Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Результаты, представленные в таблицах, выражали как Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Методом ROC-анализа оценивали чувствительность, специфичность и прогностическую значимость кандидатных маркеров, также рассчитывали показатель «площадь под кривой» AUC и 95 % ДИ.

Результаты

Все больные удовлетворительно переносили ХЛТ. Чаще всего нежелательные явления наблю-

Таблица 1/Table 1

Характеристика групп больных
Characteristics of patient groups

Параметры/Parameters		I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Пол/ Sex	Мужчины/Male	20	13
	Женщины/Female	5	7
Возраст, лет (диапазон)/Age, years, range		41–74	52–74
Локализация опухоли/Tumor localization	Ротоглотка/ Oropharynx	11	7
	Полость рта/Oral cavity	14	13
Стадия заболевания/Disease stage	II	11	2
	III	4	6
	IV	10	12
Размер первичной опухоли (T)/ Primary tumor size (T)	T1	1	–
	T2	16	1
	T3	7	7
	T4	1	12
Метастазы в лимфоузлы шеи (N)/ Lymph Node metastases (N)	N0	18	7
	N1	5	8
	N2	2	5
	N3	–	–

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Оценка эффекта предоперационной химиолучевой терапии (СОД 40 Гр) по шкале RECIST
Evaluation of the tumor response to preoperative chemoradiotherapy (SOD 40 Gy) according to the RECIST scale

Тип ответа/Response type	I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Полный ответ/Complete response	18 (72 %)	–
Частичный ответ/Partial response	7 (28 %)	2 (10 %)
Стабилизация/Stable disease	–	13 (65 %)
Прогрессирование заболевания/ Disease progression	–	5 (25 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

дались в виде лейкоцито- и тромбоцитопений, обширных стоматитов. Выраженность стоматитов увеличивалась на фоне применяемых цитостатиков по сравнению с общепринятыми вариантами облучения без химиотерапии. Стоит отметить, что в I группе после 2 курсов ХТ и ДГТ с СОД 40,0 Гр эффективность предоперационной химиолучевой терапии по шкале RECIST у всех пациентов была 75 % и более (табл. 2), во II группе эффективность ХЛТ была ниже.

Далее в I группе после оценки эффективности терапии продолжена ДГТ по радикальной программе до СОД 66,0 Гр. У всех пациентов после завершения лечения наблюдался полный или частичный ответ (табл. 2). Через 6 мес у 4 пациентов I группы верифицирован продолженный рост ранее верифицированных метастазов в лимфатические узлы, им выполнена лимфодиссекция шеи (табл. 2).

Во II группе после 2 курсов ХТ и ДГТ в СОД 40,0 Гр и оценки объективного ответа в связи с неэффективностью лечения вторым этапом выполнено хирургическое лечение с использованием

органосохраняющих и функционально-щадящих методик в объеме удаления первичного очага с лимфодиссекцией. Удаление злокачественной опухоли одной анатомической зоны выполнено у 10 (25 %) больных. У 6 (15 %) больных раком языка проведены половинная резекция языка и лимфодиссекция шеи. Резекцию альвеолярного отростка нижней челюсти провели в 2 случаях. При распространении опухолевого процесса на несколько анатомических областей – 12 (20 %) больных – выполнялись расширенные комбинированные операции. Объемы при одномоментной резекции языка: половина, две трети или субтотальная. Проводили краевую или сегментарную резекцию тканей нижней челюсти, дна полости рта, ротоглотки. Реконструктивно-пластическое замещение обширных послеоперационных дефектов проводили во время основной операции.

Наблюдение в послеоперационном периоде показало, что у 1 пациента через 3 мес отмечено прогрессирование, у 5 пациентов через 6 мес верифицированы метастазы в лимфатических узлах

Таблица 3/Table 3

Методы лечения и отдаленные результаты лечения больных
Type of the treatment and long-term treatment outcomes

Метод лечения/Type of the treatment	I группа (n=25)/ Group I (n=25)	II группа (n=20)/ Group II (n=20)
Химиотерапия/Chemotherapy	25	20
Лучевая терапия, ДГТ СОД 40,0 Гр/ External beam radiotherapy, total dose: 40.0 Gy	–	20
Лучевая терапия, ДГТ СОД 66,0 Гр/ External beam radiotherapy, total dose: 66.0 Gy	25	–
Хирургическое лечение/Surgery	–	20
Прогрессирование через 3 мес после комбинированного лечения/ Progression after combined modality treatment for 3 months	2	1
Метастазы в лимфоузлы шеи через 6 мес после комбинированного лечения/ Metastases in the neck lymph nodes after combined modality treatment for 6 months	4	5
Безрецидивный период в течение 24 мес/Relapse-free period for 24 months	19	14

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от эффективности химиолучевой терапии
The content of actin binding proteins in blood serum depending on the response to chemoradiotherapy

Белки/Proteins	Эффективность/Efficiency		P
	>75 %	<75 %	
CFL1	0,65 (0,56; 0,73)	0,74 (0,68; 0,87)	0,06
PFN1	0,41 (0,26; 0,78)	0,28 (0,23; 0,83)	0,28
EZRIN	2,60 (1,67; 10,13)	2,31 (1,27; 2,60)	0,04
FSCN1	3,96 (0,62; 7,50)	1,93 (0,82; 6,40)	0,85
CAP1	1,10 (0,14; 1,56)	0,94 (0,15; 1,53)	0,69

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

шеи в контралатеральной стороне. У 14 пациентов после 24 мес наблюдения данных за регионарные метастазы и рецидивы не выявлено (табл. 3).

В наших ранее проведенных работах установлено, что содержание всех перечисленных актин-связывающих белков в сыворотке крови больных ПРГШ значимо отличалось от соответствующих показателей у здоровых доноров [18, 20]. Поэтому для выявления молекулярных показателей, которые могли бы прогнозировать эффективность предоперационной терапии, был проведен анализ содержания актин-связывающих белков в сыворотке крови в вышеперечисленных группах больных ПРГШ. Значимые различия в зависимости от эффективности предоперационной ХЛТ показаны только для содержания эзрина (табл. 4). Проведение ROC-анализа продемонстрировало перспективы определения уровня эзрина в сыворотке крови, определяемого до назначения предоперационной химиотерапии, для разделения больных с прогнозируемым хорошим или плохим ответом на лечение (рис. 1). Оценка прогностической значимости эзрина по определению эффективности ХЛТ

показала, что сывороточный уровень этого белка >2,50 нг/мл может указывать на неблагоприятный ответ опухоли на ХЛТ (менее 75 % по шкале RECIST). При этом AUC=0,80 (95 % ДИ: 0,65; 0,95) позволяет классифицировать эзрин как хороший маркер прогноза эффективности предоперационной ХЛТ у больных раком орофарингеальной области, с чувствительностью Se=72 %, специфичностью Sp=71 %. Полученные результаты показывают, что до лечения можно прогнозировать индивидуальную чувствительность опухолей на проводимую химиолучевую терапию с помощью определения уровня эзрина методом ИФА в сыворотке крови больных раком орофарингеальной области.

Обсуждение

Общепринятым в лечении рака орофарингеальной зоны считается использование предоперационной ХЛТ. Местнораспространенный и рецидивный орофарингеальный рак характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом, особенно в случаях рецидива или продолженного опухолевого роста при резистентности к ЛТ и/или ХТ. При одно-

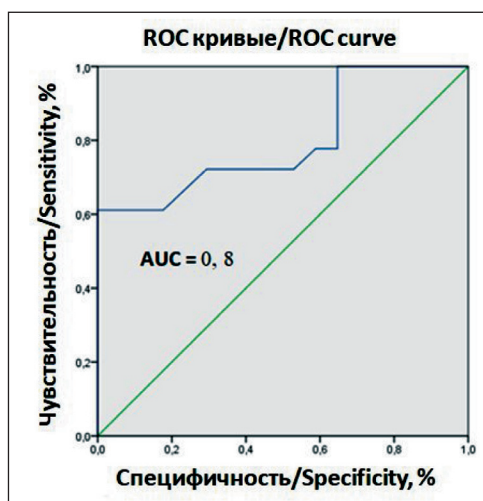


Рис. 1. ROC-анализ уровня эзрина в сыворотке крови как фактора прогноза эффективности предоперационной ХЛТ у больных раком орорфарингеальной области.

Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. ROC-analysis of ezrin level in blood serum as a predictor of preoperative chemoradiotherapy efficacy in patients with oropharyngeal cancer. Note: created by the authors

временной химиолучевой терапии ответ на лечение (сумма полных и частичных регрессий) достигает 75 %. [21]. Представленные результаты показывают, что предоперационная ХЛТ наиболее эффективна у больных с первичными злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки T1–4N0M0 стадии по сравнению со стадией T1–4N0–2M0. Однако эффективность лечения не всегда связана с этим критерием. Отсутствие однозначного ответа опухолей на ХЛТ диктует необходимость поиска дополнительных молекулярных предикторов, способных объективно прогнозировать ответ опухоли на предоперационную ХЛТ. Следует отметить, что в литературе представлено крайне мало сведений о молекулярных предикторах ХЛТ для рака орорфарингеальной области. Так, в качестве вероятных диагностических маркеров разработана панель

микроРНК, которая может использоваться для ранней диагностики рака полости рта и прогноза его течения, однако не для прогноза эффективности терапии [22].

В представленной работе выявлено, что к числу показателей, которые могут прогнозировать эффективность предоперационной ХЛТ у больных раком орорфарингеальной области, относится сывороточный уровень актин-связывающего белка эзрина. Эзрин, связывая фибриллярный актин и клеточную мембрану, участвует в ремоделировании цитоскелета и межклеточной адгезии [23]. Плоскоклеточная карцинома с повышенной экспрессией эзрина характеризуется высокими инвазивными и метастатическими свойствами [24]. В литературе крайне мало данных о сывороточном содержании актин-связывающих белков. Нами впервые определен эзрин в периферическом кровообращении у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи [20]. Возможность использования уровня эзрина в сыворотке крови для прогноза эффективности предоперационной ХЛТ у больных раком орорфарингеальной зоны показана методом ROC-анализа. Полученные результаты раскрывают вовлеченность актин-связывающих белков, присутствующих в системном кровотоке, в формирование устойчивости новообразований к терапевтическим воздействиям. Использование оценки уровня АСБ в системном кровотоке позволит разработать новые подходы персонализированной медицины.

Заключение

Обнаружена связь между уровнем сывороточного эзрина до планируемого лечения у больных раком орорфарингеальной зоны и эффективностью последующей предоперационной ХЛТ. Кроме этого, полученные результаты создают теоретическую базу для разработки малоинвазивного способа прогнозирования эффективности предоперационной ХЛТ на основе определения актин-связывающих белков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
2. Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А. Плоскоклеточный рак головы и шеи: Молекулярные основы патогенеза. М., 2016. 224 с. [Choinzonov E.L., Kondakova I.V., Spirina L.V., Lebedev I.N., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A., Urazova L.N., Kakurina G.V., Bychkov V.A., Khrichkova T.Yu., Melnikov A.A. Squamous cell head and neck carcinoma: molecular bases of pathogenesis. Moscow, 2016. 224 p. (in Russian)].
3. Marur S., Forastiere A.A. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016; 91(3): 386–96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017.
4. Simard E.P., Torre L.A., Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. Oral Oncol. 2014; 50(5): 387–403. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.
5. Панферова О.И., Николенко В.Н., Кочурова Е.В., Кудасова Е.О. Этиология, патогенез, основные принципы лечения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Голова и шея. 2022; 10(2): 69–77. [Panferova O.I., Nikolenko V.N., Kochurova E.V., Kudasova E.O. Etiology, pathogenesis, basic principles of treatment of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. Head and neck. Russian Journal. 2022; 10(2): 69–77 (in Russian)]. doi: 10.25792/HN.2022.10.2.69–77.
6. Johnson D.E., Burtneiss B., Leemans C.R., Lui V.W.Y., Bauman J.E., Grandis J.R. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1): 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2023; 9(1): 4.
7. Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Мухамедов М.Р., Шишкин Д.А., Чижевская С.Ю., Сыркашев В.А., Штин В.И., Кульбакин Д.Е. Комбинированное лечение злокачественных новообразований головы и шеи с реконструктивно-пластическими оперативными вмешательствами. Вопросы онкологии. 2015; 61(4): 602–6. [Choinzonov E.L., Novikov V.A., Mukhamedov M.R., Shishkin D.A., Chizhevskaya S.Yu., Syrkashev V.A., Shitin V.I., Kulbakin D.E. Combined treatment for malignant tumors of head and neck with reconstructive-plastic surgery. Problems in Oncology. 2015; 61(4): 602–6. (in Russian)].
8. Mesia R., Iglesias L., Lambea J., Martínez-Trufero J., Soria A., Taberna M., Trigo J., Chaves M., García-Castaño A., Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021; 23(5): 913–21. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. Erratum in: Clin Transl Oncol. 2021.

9. Алиева С.Б., Романов И.С., Подвязников С.О., Задеренко И.А., Тюляндин С.А. Эффективность индукционной химиотерапии с использованием доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила и последующей одновременной химиолучевой терапии в лечении рака глотки и полости рта III–IV стадий. Опухоли головы и шеи. 2011(2): 14–9. [Aliyeva S.B., Romanov I.S., Podvyaznikov S.O., Zaderenko I.A., Tyulandin S.A. Efficiency of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy in the treatment of stage III–IV pharyngeal and oral cancer. Head and neck tumors. 2011(2): 14–9. (in Russian)].
10. Jain P., Kumar P., Pai V.R., Parikh P.M. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy in head and neck cancer. Indian J Cancer. 2008; 45(3): 83–9. doi: 10.4103/0019-509x.44061.
11. Fury M.G., Lee N.Y., Sherman E., Lisa D., Kelly K., Lipson B., Carlson D., Stambuk H., Haque S., Shen R., Kraus D., Shah J., Pfister D.G. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IV head and neck squamous cell cancer. Cancer. 2012; 118(20): 5008–14. doi: 10.1002/cncr.27498.
12. Alsahafi E., Begg K., Amelio I., Raulf N., Lucarelli P., Sauter T., Tavassoli M. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. Cell Death Dis. 2019; 10(8): 540. doi: 10.1038/s41419-019-1769-9.
13. Solomon B., Young R.J., Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. Semin Cancer Biol. 2018; 52(Pt 2): 228–40. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008.
14. Izdebska M., Zielińska W., Halas-Wisniewska M., Grzanka A. Involvement of Actin and Actin-Binding Proteins in Carcinogenesis. Cells. 2020; 9(10): 2245. doi: 10.3390/cells9102245.
15. Chen C., Enomoto A., Weng L., Taki T., Shiraki Y., Mii S., Ichihara R., Kanda M., Koike M., Kadera Y., Takahashi M. Complex roles of the actin-binding protein Girdin/GIV in DNA damage-induced apoptosis of cancer cells. Cancer Sci. 2020; 111(11): 4303–17. doi: 10.1111/cas.14637.
16. Mgrditchian T., Sakalauskaite G., Müller T., Hoffmann C., Thomas C. The multiple roles of actin-binding proteins at invadopodia. Int Rev Cell Mol Biol. 2021; 360: 99–132. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.03.004.
17. Davidson P.M., Cadot B. Actin on and around the Nucleus. Trends Cell Biol. 2021; 31(3): 211–23. doi: 10.1016/j.tcb.2020.11.009.
18. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; (2): 62–6. [Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V. Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2013; (2): 62–6. (in Russian)].
19. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Кондакова И.В. Аденилатциклаза-ассоциированный протенин 1: структура, регуляция и участие в клеточных процессах. Биохимия. 2018; 83(1): 127–36. [Kakurina G.V., Kolegova E.S., Kondakova I.V. Adenyl cyclase-associated protein 1: structure, regulation, and participation in cellular processes. Biochemistry. 2018; 83(1): 127–36. (in Russian)].
20. Какурина Г.В., Шашова Е.Е., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В. Циркулирующие актин-связывающие белки при прогрессировании рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 88–93. [Kakurina G.V., Shashova E.E., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Kondakova I.V. Circulating actin-binding proteins in progression of laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 88–93. (in Russian)]. doi: 10.1219/1814-4861-2020-19-4-88-93.
21. Klug C., Berzaczy D., Voracek M., Nell C., Ploder O., Millesi W., Ewers R. Preoperative radiochemotherapy in the treatment of advanced oral cancer: outcome of 276 patients. J Craniomaxillofac Surg. 2009; 37(6): 344–7. doi: 10.1016/j.jcms.2008.11.012.
22. Yete S., Saranath D. MicroRNAs in oral cancer: Biomarkers with clinical potential. Oral Oncol. 2020; 110. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105002.
23. Jia M., Yan X., Jiang X., Wu Y., Xu J., Meng Y., Yang Y., Shan X., Zhang X., Mao S., Gu W., Pavlidis S., Barnes P.J., Adcock I.M., Huang M., Yao X. Ezrin, a Membrane Cytoskeleton Cross-Linker Protein, as a Marker of Epithelial Damage in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 199(4): 496–507. doi: 10.1164/rccm.201802-0373OC.
24. Li L., Liu M., Lin J.B., Hong X.B., Chen W.X., Guo H., Xu L.Y., Xu Y.W., Li E.M., Peng Y.H. Diagnostic Value of Autoantibodies against Ezrin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Dis Markers. 2017. doi: 10.1155/2017/2534648.

Поступила/Received 22.05.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 12.09.2023

Принята к публикации/Accepted 05.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бахронов Исломбек Аслидинович, аспирант отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1896-3144. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Жуйкова Лилия Дмитриевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 5662611900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бахронов Исломбек Аслидинович: анализ литературы по теме исследования.

Какурина Гелена Валерьевна: статистическая обработка материала.

Жуйкова Лилия Дмитриевна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кондакова Ирина Викторовна: разработка концепции, проекта и дизайна работы, оформление и подготовка текста статьи.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович: руководство научной работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-01184-22-04 в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Конфликт интересов

Автор Жуйкова Л.Д. (доктор медицинских наук) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Автор Кондакова И.В. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 1 от 22.01.2021.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Islombek A. Bakhronov, Postgraduate, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Liliya D. Zhuykova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

Evgeniy L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Islombek A. Bakhronov: data collection and analysis

Gelena V. Kakurina: statistical analysis.

Liliya D. Zhuykova: critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina V. Kondakova: study conception and design, writing of the manuscript.

Evgeniy L. Choynzonov: project supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The work was carried out within the framework of State assignment No. 075-01184-22-04 at the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center.

Conflict of interests

Dr. Zhuykova L.D. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. Prof. Kondakova I.V. is the executive secretary of the Siberian Journal of Oncology. Prof. Choynzonov E.L. is editor-in-chief of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 1 dated January 22, 2021.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.