

Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местнораспространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом

А.А. Льянова✉,
e-mail: blackswan-11@mail.ru
Л.Ю. Владимирова
Е.П. Ульянова

А.Э. Сторожакова
Н.А. Абрамова
И.Л. Попова
М.А. Теплякова

Н.М. Тихановская
В.С. Мягкова
К.А. Новоселова
Л.А. Рядинская

Л.К. Страхова
Е.А. Калабанова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Введение: Плоскоклеточный рак полости рта является одной из наиболее распространенных форм рака головы и шеи, которая отличается агрессивным течением и высокой смертностью.

Целью исследования явилось изучение уровня экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности проводимой терапии.

Материал и методы: В исследование были включены данные о 60 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. Основную группу составили 30 пациентов, которым проведен курс химиотерапии (цисплатин/фторурацил) в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом. В контрольную группу вошли 30 пациентов с проведением курса химиотерапии без цетуксимаба. Обе группы были поделены на две подгруппы: с чувствительностью и резистентностью.

Результаты: В ходе исследования при применении цетуксимаба в случае резистентности в основной группе среднее значение экспрессии EGFR было в 2 раза меньше относительно фоновых значений ($p = 0,0080$) и в 1,7 раза выше по сравнению с подгруппой резистентности в контрольной группе ($p = 0,0157$). В случае чувствительности среднее значение экспрессии EGFR было в 19,8 раза меньше ($p = 0,0020$) относительно фоновых значений и в 14,9 раза выше ($p = 0,0067$) по сравнению с подгруппой чувствительности в контроле.

Выводы: Таким образом, выявлено закономерное снижение экспрессии EGFR в образцах ткани опухоли в результате применения таргетной терапии. Однако часть пациентов оказалась резистентной к цетуксимабу, что подтверждает необходимость поиска предикторов эффективности к таргетной терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта.

Ключевые слова: рак языка, рак слизистой оболочки дна полости рта, цетуксимаб, EGFR, чувствительность, резистентность.

Для цитирования: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Сторожакова А.Э., Абрамова Н.А., Попова И.Л., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Мягкова В.С., Новоселова К.А., Рядинская Л.А., Страхова Л.К., Калабанова Е.А. Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местно-распространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом. *Медицинский совет.* 2020;(9):182–189. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-182-189.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cavity cancer receiving cetuximab therapy

Aza A. Lyanova✉,
e-mail: blackswan-11@mail.ru
Lubov Yu. Vladimirova
Elena P. Ulianova

Anna E. Storozhakova
Natalia A. Abramova
Irina L. Popova
Maria A. Teplyakova

Natalya M. Tikhonovskaya
Valeria S. Myagkova
Kristina A. Novoselova
Ludmila A. Ryadinskaya

Larisa K. Strakhova
Elena A. Kalabanova

National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

Introduction: Squamous cell carcinoma of the oral cavity is one of the most common head and neck cancers with an aggressive course and high mortality rates. **The aim** of the study was to determine the EGFR expression levels in tumor tissues in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa depending on the efficacy of the therapy.

Material and methods: The study included 60 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa T3-4N0-1M0. The main group included 30 patients receiving chemotherapy (cisplatin/fluorouracil) in combination with targeted therapy with cetuximab. The control group included 30 patients receiving chemotherapy without cetuximab. Both groups were divided into two subgroups: sensitive and resistant.

Results: In treatment-resistant patients of the main group with cetuximab, the average EGFR expression was twice lower than the initial levels ($p = 0.0080$) and 1.7 times higher than in treatment-resistant patients of the control group ($p = 0.0157$). In treatment-sensitive patients, the average EGFR expression was 19.8 times lower ($p = 0.0020$) than initial values and 14.9 times higher ($p = 0.0067$) than in treatment-sensitive controls.

Conclusions: A natural decrease in the EGFR expression in tumor tissues due to the targeted therapy was revealed. However, some patients were resistant to cetuximab, which dictates the need to search for predictors of targeted therapy efficacy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa.

Keywords: tongue cancer, cancer of the oral floor mucosa, cetuximab, EGFR, sensitivity, resistance

For citation: Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulianova E.P., Storozhakova A.E., Abramova N.A., Popova I.L., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Myagkova V.S., Novoselova K.A., Ryadinskaya L.A., Strakhova L.K., Kalabanova E.A. Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cavity cancer receiving cetuximab therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):182–189. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-182-189.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта и языка является биологически, фенотипически и клинически гетерогенным заболеванием [1–3], которое на протяжении последнего десятилетия сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи. В России за 2018 г. заболеваемость раком полости рта составила 32,6 случаев на 100 000 населения, что на 11,5% выше по сравнению с 2011 г. Летальность в течение первого года после установления диагноза составляет 34,2% [4, с. 7, 28]. Возникновение рака полости рта может быть следствием различных причинных факторов, таких как чрезмерное употребление алкоголя и табака, инфицированность вирусом папилломы человека, ношение некачественных зубных протезов и т. д. [5]. Смертность от данного заболевания чаще всего связана с локорегионарным прогрессированием, реже – отдаленными метастазами [6]. Хирургический метод является предпочтительным для лечения резектабельных форм рака полости рта. Однако даже после проведения радикального оперативного вмешательства частота возникновения рецидивов и метастазов остается довольно высокой [7]. Химиотерапия плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта включают в себя комбинации различных препаратов, таких как препараты платины, таксаны, фторпиримидины и т. д. Однако такое лечение оказывается не столь эффективным, как хотелось бы, в связи с тем, что пациенты приобретают лекарственную устойчивость. Чувствительность к различным агентам напрямую коррелирует с гетерогенностью опухолей [8]. Ангиогенез и активация пути эпидермального фактора роста (EGF) играют важную роль в пролиферации и метастазировании опухоли и имеют потенциальное значение для прогноза и лечения как локализованного, так и рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [9, 10]. Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети EGFR на уровне рецепторов включают в себя избирательное блокирование аутокринных лигандов (TGF α и HB-EGF) и избирательное блокирование EGFR-рецепторов с помощью моноклональных антител [11]. Экспрессия эпидермального фактора роста (EGF) и его рецептора (EGFR) коррелирует с плохим прогнозом от лечения, и в 80–90% случаев он экспрессируется при плоскоклеточном раке головы и шеи. Следовательно, это указывает на то, что его

избыточная экспрессия связана с увеличением пролиферации, миграции и резистентности к апоптозу [8, 12]. Связывание цетуксимаба с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 вызывает интернализацию и последующую деградацию рецептора без его фосфорилирования и активации, что приводит к уменьшению числа рецепторов на клеточной поверхности и препятствует активации последующих сигнальных путей [13]. Цетуксимаб на сегодняшний день является единственным таргетным препаратом, продемонстрировавшим преимущества в общей выживаемости при ПРГШ как при локальных процессах в сочетании с лучевой терапией, так и при рецидивирующем и/или метастатическом процессе в сочетании с химиотерапией [14]. Цетуксимаб – это моноклональное антитело, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), для которого еще не был идентифицирован биомаркер прогнозирования эффективности или устойчивости [15]. Эпидермальный фактор роста (EGFR) является рецепторной тирозинкиназой (РТК), которая служит главным каналом для многих путей роста и дифференцировки клеток при данном заболевании [13, 15]. Более того, ингибирование EGFR стало важной терапевтической мишенью для данной категории больных [3, 16]. В настоящее время мутации в гене EGFR изучены при других видах злокачественных новообразований, тогда как их вклад в патогенез рака полости рта и ответ на проводимую терапию до сих пор не ясны [3, 17–20]. Было продемонстрировано, что миссенс-мутации ECD EGFR могут неожиданно вызывать спонтанное развязывание рецептора, которое стимулирует активацию РТК, и что такие мутации могут быть мишенью для специфических моноклональных антител [21]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является одним из наиболее заметных онкогенов при плоскоклеточном раке полости рта. EGFR принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ, и активация его лигандами приводит к трансавтофосфорилированию по многочисленным остаткам тирозина. Связывание адаптерных белков может инициировать разнообразные нижестоящие сигнальные пути, такие как сигнализация MAPK, AKT или STAT. Имеются данные о том, что EGFR экспрессируется или даже сверхэкспрессируется в большинстве ПРГШ, предполагая, что это приведет к увеличению активности базального EGFR [22, 23]. Поскольку передача сигналов EGFR участвует в нескольких клеточных механизмах, приводящих к онкогенности и устойчивости к радио- и химиотерапии, было разработано несколько стратегий ингиби-

рования, таких как ингибирующие антитела или низкомолекулярные ингибиторы [23, 24]. Было показано, что ингибирование моноклональным антителом цетуксимабом улучшает эффективность радио- и химиотерапии [16, 23]. Он одобрен для лечения данных опухолей. Хотя существует огромная вариация в экспрессии EGFR, описанная для опухолей ПРГШ и клеточных линий [25, 26], использование цетуксимаба в данном случае не зависит от статуса EGFR-опухолей. Поэтому неудивительно, что при применении цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией либо цетуксимаба с химиотерапией была выявлена гетерогенность в отношении ответа на лечение, при этом у некоторых пациентов наблюдалась значительная положительная динамика, в то время как у других подобного эффекта обнаружено не было [16, 27, 28]. Поскольку до сих пор неясно, действительно ли повышенная экспрессия EGFR связана с негативным течением плоскоклеточного рака полости рта [23], мы проанализировали связь между изменением экспрессии EGFR в биоптатах опухоли у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта и ответом на проводимую терапию.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Задачей нашего исследования явилось изучение экспрессии EGFR в биоптатах опухолевой ткани у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта при проведении химиотерапии в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом либо при стандартной химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные, полученные от 60 больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. По степени дифференцировки в обеих группах в подавляющем большинстве встречался умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак. Средний возраст больных в обеих группах составил $59 \pm 2,4$ года. В преобладающем большинстве были мужчины – 73,3% и 26,7% женщин в основной группе, в контрольной эти цифры составили 80% мужчин и 20% женщин соответственно. В основную группу вошли 30 пациентов, которым были проведены курсы химиотерапии: цисплатин 100 мг/м², внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м² в 1-й день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м² в 8-й и 15-й дни). Контрольную группу составили 30 пациентов, которым была проведена стандартная химиотерапия без таргетного воздействия. В зависимости от эффективности проведенного лечения больные обеих групп были поделены на 2 подгруппы: с чувствительностью, которая включала в себя частичную регрессию и стабилизацию процесса, и резистентностью – прогрессирование заболевания. Оценка эффекта производилась согласно критериям RECIST 1.1. До начала лечения

всем больным была выполнена трепанбиопсия опухоли с определением уровня экспрессии EGFR. После 2 курсов была произведена повторная трепанбиопсия с целью определения этого же показателя. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовалась система детекции Reveal-Polyvalent HRP-DAB DetectionSystem. Мембранная экспрессия EGFR оценивалась полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3, учитывая выраженность реакции и ее локализацию: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция. EGFR+ считали положительной при оценке 2 и 3. Изучаемые данные проверялись на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Для анализа корреляции использовали параметрический критерий χ^2 Пирсона. Полученные данные обрабатывали методом статистической обработки с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

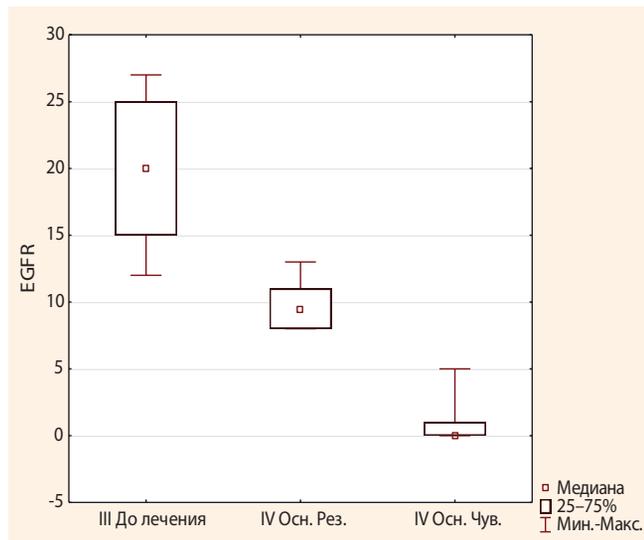
По степени эффективности на фоне проведенного лечения пациенты распределились следующим образом. В основной группе, где применялся препарат цетуксимаб, чувствительность отмечена у 17 больных (56,6%), тогда как в контрольной группе это число составило 12 (40%). Резистентность в основной группе наблюдалась у 13 человек (43,4%), а в группе контроля последняя отмечена у 18 человек (60%). Эти данные, а также сведения об оценке экспрессии EGFR отображены в *табл.*

- **Таблица.** Распределение экспрессии EGFR в исследуемых группах (% абсолютное число и среднее значение)
- **Table.** EGFR expression in the studied groups (% absolute number and the average)

Экспрессия EGFR	Основная группа (n = 30)		
	Фоновые значения (n = 30)	Чувствительность (n = 17)	Резистентность (n = 13)
EGFR+	70% (n = 21)	10,8 (n = 3)	30% (n = 9)
EGFR-	30% (n = 9)	46,7% (n = 14)	13,3% (n = 4)
Средний уровень экспрессии	19,8 ± 2,6	1,0 ± 0,9** ↓ p = 0,002* p = 0,004**	9,8 ± 0,9* p = 0,008*
Экспрессия EGFR	Контрольная группа (n = 30)		
	Фоновые значения (n = 30)	Чувствительность (n = 12)	Резистентность (n = 18)
EGFR+	60% (n = 18)	26,7% (n = 8)	30% (n = 9)
EGFR-	40% (n = 12)	13,3% (n = 4)	30% (n = 9)
Средний уровень экспрессии	18,7 ± 2,5	14,9 ± 4,3	16,8 ± 2,1

Примечание: *Статистически значимые различия по отношению к фоновым значениям.
**Отличия показателей статистически значимы по отношению к подгруппе с резистентностью.

- **Рисунок 1.** Диаграмма размаха экспрессии EGFR в опухолевых клетках у пациентов основной группы
- **Figure 1.** The range of EGFR expression in tumor cells in patients of the main group



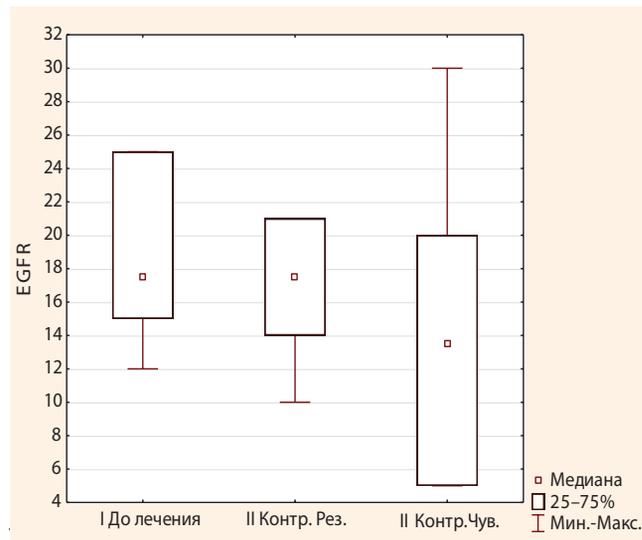
Фоновые значения в основной группе находились в пределах от 12 до 27%, в контрольной – от 12 до 25%. После лечения при чувствительности в основной группе эти значения были в диапазоне от отрицательного окрашивания до 5% клеток, тогда как в контрольной группе с аналогичной эффективностью эти значения составили от 5 до 30%. В случае возникновения резистентности после лечения в основной группе разброс количества окрашенных клеток составил от 7 до 12%, а в контрольной группе это число составило от 10 до 21% с аналогичной эффективностью. Данные представлены на рис. 1 и 2.

В основной группе при наличии чувствительности к проводимому лечению среднее значение экспрессии EGFR было ниже в 19,8 раза ($p = 0,0020$) по сравнению с фоновыми значениями, а при резистентности в 2 раза ниже относительно фона ($p = 0,0080$), а при сравнении двух видов эффективности между собой (чувствительности и резистентности) – в 9,8 раза ($p = 0,0042$). Данные показатели оказались статистически значимыми. Сравнивая экспрессию EGFR в опухолевых клетках у пациентов между основной и контрольной группами, были получены также статистически значимые результаты: при возникновении чувствительности к химиотерапии и цетуксимабу среднее значение экспрессии EGFR было в 14,9 раза ниже относительно аналогичной эффективности в контрольной группе без таргетного воздействия ($p = 0,0067$). При наличии резистентности в основной группе среднее значение экспрессии EGFR было в 1,7 раза ниже по сравнению с резистентностью (сравнение основной и контрольной групп) и также показало на достоверную значимость ($p = 0,027$).

Для наглядности данные о положительной и отрицательной степени экспрессии EGFR в опухолевых клетках при Ув. х 200 представлены на рис. 3–5.

Среднее значение экспрессии EGFR на мембране опухолевых клеток у пациентов контрольной группы как с

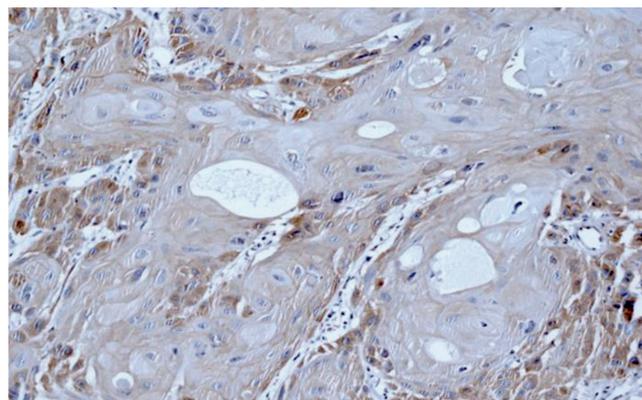
- **Рисунок 2.** Диаграмма размаха экспрессии EGFR в опухолевых клетках у пациентов контрольной группы
- **Figure 2.** The range of EGFR expression in tumor cells in patients of the control group



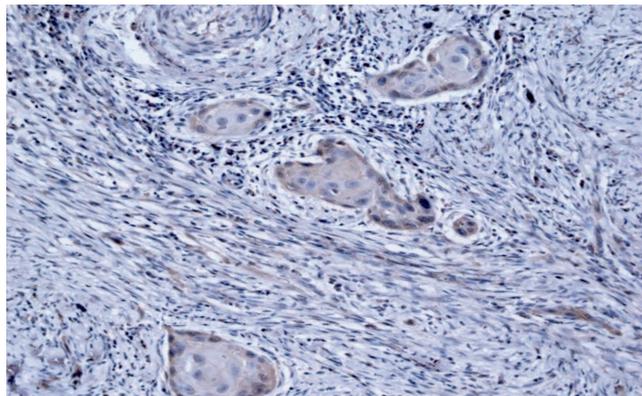
чувствительностью, так и с резистентностью к химиотерапии по сравнению с фоновыми значениями было ниже в 1,3 и в 1,1 раза соответственно, но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,6267$ и $p = 0,6963$). Внутри группы между пациентами с чувствительностью и резистентностью разница составляла всего 9,8% и была статистически незначима ($p = 0,4680$). Следует отметить, что при применении цетуксимаба не у всех пациентов удалось добиться положительного эффекта, несмотря на то что EGFR практически в 100% случаев экспрессируется при плоскоклеточном раке полости рта, что полностью согласуется с данными мировой литературы.

В целом лечение пациенты переносили относительно удовлетворительно. Наблюдались осложнения различной степени выраженности. Чаще всего это были нейтропения, тромбоцитопения 1–2 ст., реже анемия 1–2 ст., интоксикационный синдром 1-й ст. Следует отметить, что лечение блокатором EGFR-цетуксимабом

- **Рисунок 3.** Положительная экспрессия EGFR (3+) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. х 200
- **Figure 3.** Positive expression of EGFR (3+) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



- **Рисунок 4.** Отрицательная экспрессия EGFR (1+) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. x 200
- **Figure 4.** Negative expression of EGFR (1+) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



сопровождалось специфической кожной токсичностью: акнеподобная сыпь кожи лица, туловища, спины, реже верхних и нижних конечностей 1–3 ст., кожный зуд, сухость кожи и т. д. У всех пациентов специфические для блокаторов EGFR осложнения поддавались медикаментозной коррекции, проводимой согласно рекомендациям RUSSCO.

ОБСУЖДЕНИЕ

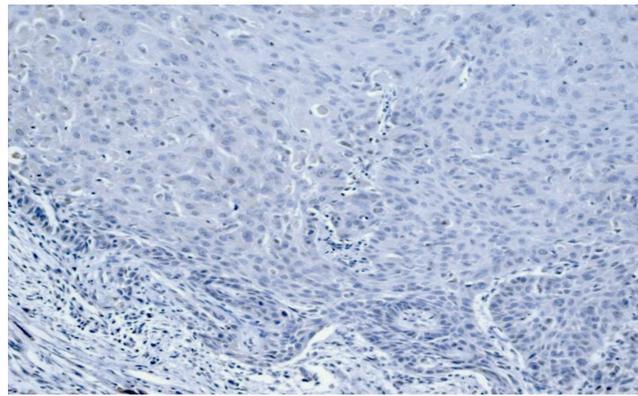
Поиск предикторов эффективности к той или иной терапии является важной и актуальной проблемой современной онкологии. Некоторые авторы предлагают использовать избыточную экспрессию мутантного p53 в качестве прогностического фактора при раке полости рта [29].

Было показано, что мутация TP53 в ДНК опухоли коррелирует с плохим прогнозом после хирургического лечения ПРГШ. Потеря функции p53 происходит в более чем 90% случаев рака полости рта из-за потери гетерозиготности, взаимодействия с вирусным онкопротеином E6 HPV или повышенной экспрессией MDM2 [2, 30, 31].

Другие авторы предлагают выделение микроРНК в плазме крови, которая, в свою очередь, играет важную роль в процессах клеточной дифференцировки, ангиогенезе, апоптозе и канцерогенезе [30, 32]. Авторы считают, что микроРНК может являться потенциальным предиктором ответа на терапию цетуксимабом, однако исследования, оценивающие диагностическую точность выделения микроРНК, оказались противоречивыми и неубедительными [30, 33].

В других работах показано, что в качестве фактора прогноза при лечении данной категории больных можно рассматривать опухолевую гипоксию. Гипоксическая микросреда способствует развитию опухолевой прогрессии и метастазированию, играет ключевую роль при химиорезистентности и плохом прогнозе. Острый гипоксический стресс приводит к развитию агрессивного фенотипа рака с высокой частотой метастазирования, устойчивостью к терапевтическим агентам и более высокой частотой рецидивов опухоли [30, 34].

- **Рисунок 5.** Отрицательная экспрессия EGFR(-) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. x 200
- **Figure 5.** Negative expression of EGFR(-) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



Это главным образом опосредуется индуцируемого гипоксией фактором альфа 1 (HIF-1 & *alpha*), который чрезмерно экспрессируется при раке полости рта и играет важную роль в гипоксии, влияя на процессы ангиогенеза и регулировку клеточного метаболизма [34].

Следовательно, HIF-1 & *alpha*, его нижестоящие белки являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при раке полости рта, однако эти данные требуют дальнейших, более глубоких исследований.

Изучение развития резистентности к цетуксимабу у больных плоскоклеточным раком полости рта является важной проблемой. Yuichi Ohnishi et al. ранее были изучены клеточные линии HSC3, HSC4 и SAS и влияние цетуксимаба на их рост [35].

Несмотря на то что цетуксимаб ингибировал все три клеточные линии, однако ингибирование HSC3 и HSC4 было достаточно сильным, в то время как влияние на клетки SAS было умеренным. Белки EGFR локализовались на поверхности клеток и фосфорилировались во всех трех клеточных линиях. Клетки SAS смогли пролиферировать в сывороточной свободной культуре монослоя, а HSC3 и HSC4 не смогли пролиферировать под сывороточными свободными условиями культуры и не смогли сформировать сферы. Таким образом, резистентные к цетуксимабу SAS-клетки не только участвуют в EGFR-независимом росте, но и проявляют стволовые клеточные свойства. Однако рост был EGFR-зависимым в культуре агрегации, и агрегаты клетки SAS стали цетуксимаб-чувствительными. Это говорит о том, что чувствительность цетуксимаба зависит не только от клеточного типа, но и от микроокружения опухоли [35].

В эпоху персонализированной медицины и лечения злокачественных новообразований на основе выявления биомаркеров важно найти те терапевтические мишени, на которые необходимо воздействовать для достижения максимального ответа на терапию, в особенности для плоскоклеточного рака полости рта, поскольку данная патология является весьма гетерогенной и малоизучен-

ной. Ведутся многочисленные исследования в данном направлении, однако на сегодняшний день все еще не известны предикторы эффективности к таргетной терапии у больных раком полости рта.

ВЫВОДЫ

При сравнении двух видов терапии нами выявлено, что при применении цетуксимаба происходит закономерное снижение экспрессии EGFR в ткани опухоли.

Нами были получены статистически значимые данные, демонстрирующие зависимость возможности получения ответа на проводимую терапию от экспрессии EGFR в опухолевой ткани. Вместе с тем часть больных оказалась резистентной к цетуксимабу, что говорит о необходимости дальнейших, более глубоких исследований в этом направлении.



Поступила / Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020

Принята в печать / Accepted 05.06.2020

Список литературы

1. Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):269–282. doi: 10.1038/nrc.2018.11.
2. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., Kostic A.D., Cibulskis K., Sivachenko A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011;333(6046):1157–1160. doi: 10.1126/science.1208130.
3. Nair S., Trummel H.Q., Rajbhandari R., Thudi N.K., Nozell S.E., Warram J.M. et al. Novel EGFR ectodomain mutations associated with ligand-independent activation and cetuximab resistance in head and neck cancer. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229077. doi: 10.1371/journal.pone.0229077.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. Режим доступа: <https://nood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhгодnik-Gercena-2018.pdf>.
5. Ellington T.D., Henley S.J., Senkomago V., O'Neil M.E., Wilson R.J., Singh S. et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx – United States 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):433–438. doi: 10.15585/mmwr.mm6915a1.
6. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Владимиров Л.Ю., Льянова А.А., Погорелова Ю.А., Сурикова Е.И., Енгибарян М.А. Изучение инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта при терапии моноклональными антителами – цетуксимабом. *Вопросы онкологии*. 2019;65(5):672–677. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41271929>.
7. Alzahrani R., Obaid A., Al-Hakami H., Alshehri A., Al-Assaf H., Adas R. et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820920727. doi: 10.1177/1073274820920727.
8. Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Владимиров Л.Ю., Льянова А.А., Погорелова Ю.А. и др. Изучение содержания VEGF-A и TGF-β в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами-цетуксимабом. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(3):20–28. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2.
9. Subbiah V., Dumbrava E.I., Jiang Y., Thein K.Z., Naing A., Hong D.S. et al. Dual EGFR blockade with cetuximab and erlotinib combined with anti-VEGF antibody bevacizumab in advanced solid tumors: a phase 1 dose escalation triplet combination trial. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:7. doi: 10.1186/s40164-020-00159-1.
10. Micaliy I., Johnson J., Argiris A. An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers Head Neck*. 2020;5:5. doi: 10.1186/s41199-020-00051-9.
11. Северин Е.С., Саватеева М.В. Молекулярно-физиологические механизмы функционирования мембранных рецепторных систем. *Acta Naturae*. 2011;3(1):20–29. Режим доступа: http://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10692/pdf_1.
12. Ma W., Concha-Benavente F., Santegoets S.J.A.M., Welters M.J.P., Ehsan I., Ferris R.L. van der Burg S.H. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203402. doi: 10.1371/journal.pone.0203402.
13. Seiwer T.Y., Jagadeeswaran R., Faoro L., Janamanchi V., Nallasura V., El Dinali M. et al. The MET receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69(7):3021–3031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2881.
14. Gougis P., Moreau Bachelard C., Kamal M., Gan H.K., Borcoman E., Torossian N. et al. Clinical Development of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;3(4):pkz055. doi: 10.1093/jncics/pkz055.
15. Downward J., Yarden Y., Mayes E., Scraze G., Totty N., Stockwell P. et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature*. 1984;307(5951):521–527. doi: 10.1038/307521a0.
16. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R.K. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
17. Binder Z.A., Thorne A.H., Bakas S., Wileyto E.P., Bilello M., Akbari H. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Mutations in Glioblastoma Present Opportunities for Clinical Imaging and Therapeutic Development. *Cancer Cell*. 2018;34(1):163–177.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.06.006.
18. Yu S., Zhang Y., Pan Y., Cheng C., Sun Y., Chen H. The non-small cell lung cancer EGFR extracellular domain mutation, M277E, is oncogenic and drug-sensitive. *Oncol Targets Ther*. 2017;10:4507–4515. doi: 10.2147/OTT.S131999.
19. Keller J., Nimmual A.S., Varghese M.S., VanHeyst K.A., Hayman M.J., Chan E.L. A Novel EGFR Extracellular Domain Mutant, EGFRDelta768, Possesses Distinct Biological and Biochemical Properties in Neuroblastoma. *Mol Cancer Res*. 2016;14(8):740–752. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0477.
20. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martinez A., Canadas I., Lazzari L. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
21. Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the EGFR ectodomain structurally converge to remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(20):10009–10018. doi: 10.1073/pnas.1821442116.
22. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9–22. doi: 10.1038/nrc2982.
23. Kriegels M., Clauditz T.S., Hoffer K., Bartels J., Buhs S., Gerull H. et al. Analyzing expression and phosphorylation of the EGFR receptor in HNSCC. *Sci Rep*. 2019;9:13564. doi: 10.1038/s41598-019-49885-5.
24. Harari P.M., Allen G.W., Bonner J.A. Biology of interactions: antiepidemal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2007;25(26):4057–4065. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8984.
25. Gröbe A., Eichhorn W., Fraederich M., Kluge L., Vashist Y., Wikner J. et al. Immunohistochemical and FISH analysis of EGFR and its prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(3):205–210. doi: 10.1111/jop.12111.
26. Kasten-Pisula U., Saker J., Eicheler W., Krause M., Yaromina A., Meyer-Staeckling S. et al. Cellular and tumor radiosensitivity is correlated to epidermal growth factor receptor protein expression level in tumors without EGFR amplification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1181–1188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.043.
27. Siano M., Molinari F., Martin V., March N., Früh M. et al. Multi-center Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Oncologist*. 2017;22(7):782–e70. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0069.
28. Bossi P., Resteghini C., Paielli N., Licitra L., Pilotti S., Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362–74379. doi: 10.18632/oncotarget.11413.
29. Cutilli T., Leocata P., Dolo V., Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):922–927. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150.
30. Eze N., Lo Y.C., Burtneis B. Biomarker driven treatment of head and neck squamous cell cancer. *Cancers Head Neck*. 2017;2:6. doi: 10.1186/s41199-017-0025-1.
31. Haupt Y., Maya R., Kazaz A., Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*. 1997;387:296–299. doi: 10.1038/387296a0.
32. Kent O., Mendell J.A. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene*. 2006;25:6188–6196. doi: 10.1038/sj.onc.1209913.
33. Zhang M., Zhao L.J., Liang W.Q., Mao Z.P. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers in screening of head and neck cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):16562–16576. doi: 10.4238/2015.December.11.3.
34. Nordmark M., Bentzen S.M., Rudat V., Brizel D., Lartigau E., Stadler P. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2005;77(1):18–24. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.038.
35. Ohnishi Y., Minamoto Y., Yakudo K., Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncology Reports*. 2014;32(2):780–786. doi: 10.3892/or.2014.3258.

- Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):269–282. doi: 10.1038/nrc.2018.11.
- Stransky N, Egloff A.M., Tward A.D., Kostic A.D., Cibulskis K., Sivachenko A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011;333(6046):1157–1160. doi: 10.1126/science.1208130.
- Nair S., Trummell H.Q., Rajbhandari R., Thudi N.K., Nozell S.E., Warram J.M. et al. Novel EGFR ectodomain mutations associated with ligand-independent activation and cetuximab resistance in head and neck cancer. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229077. doi: 10.1371/journal.pone.0229077.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichicheskij-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Ellington T.D., Henley S.J., Senkomago V., O'Neil M.E., Wilson R.J., Singh S. et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx – United States 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):433–438. doi: 10.15585/mmwr.mm6915a1.
- Frantsiyants E.M., Nesukubina I.V., Vladimirova L.Yu., Lyanova A.A., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Engibaryan M.A. Study of insulin-like growth factors in the blood of patients with squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa receiving therapy with monoclonal antibodies – cetuximab. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2019;65(5):672–677. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41271929>.
- Alzahrani R., Obaid A., Al-Hakami H., Alshehri A., Al-Assaf H., Adas R. et al. Recent Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820920727. doi: 10.1177/1073274820920727.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nesukubina I.V., Vladimirova L.Y., Lyanova A.A., Pogorelova Yu.A. et al. Study of VEGF-A and TGF-β levels in biotopes of squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa in polychemotherapy with monoclonal antibodies – cetuximab. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(3):20–28. (In Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2.
- Dubbiah V., Dumbrava E.I., Jiang Y., Thein K.Z., Naing A., Hong D.S. et al. Dual EGFR blockade with cetuximab and erlotinib combined with anti-VEGF antibody bevacizumab in advanced solid tumors: a phase 1 dose escalation triplet combination trial. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:7. doi: 10.1186/s40164-020-00159-1.
- Micaly I., Johnson J., Argiris A. An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers Head Neck*. 2020;5:5. doi: 10.1186/s41199-020-00051-9.
- Severin E.S., Savvateeva M.V. Molecular and Physiological Mechanisms of Membrane Receptor Systems Functioning. *Acta Naturae*. 2011;3(1):20–29. (In Russ.) Available at: http://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10692/pdf_1
- Ma W., Concha-Benavente F., Santegoets S.J.A.M., Welters M.J.P., Ehsan I., Ferris R.L. van der Burg S.H. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203402. doi: 10.1371/journal.pone.0203402.
- Seiwert T.Y., Jagadeeswaran R., Faoro L., Janamanchi V., Nallasura V., El Dinali M. et al. The MET receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69(7):3021–3031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2881.
- Gougis P., Moreau Bachelard C., Kamal M., Gan H.K., Borcoman E., Torossian N. et al. Clinical Development of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;3(4):pkz055. doi: 10.1093/jncics/pkz055.
- Downward J., Yarden Y., Mayes E., Scraze G., Totty N., Stockwell P. et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature*. 1984;307(5951):521–527. doi: 10.1038/307521a0.
- Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R.K. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
- Binder Z.A., Thorne A.H., Bakas S., Wileto E.P., Bilello M., Akbari H. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Mutations in Glioblastoma Present Opportunities for Clinical Imaging and Therapeutic Development. *Cancer Cell*. 2018;34(1):163–177.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.06.006.
- Yu S., Zhang Y., Pan Y., Cheng C., Sun Y., Chen H. The non-small cell lung cancer EGFR extracellular domain mutation, M277E, is oncogenic and drug-sensitive. *Oncotargets Ther*. 2017;10:4507–4515. doi: 10.2147/OTT.S131999.
- Keller J., Nimmual A.S., Varghese M.S., VanHeyst K.A., Hayman M.J., Chan E.L. A Novel EGFR Extracellular Domain Mutant, EGFRDelta768, Possesses Distinct Biological and Biochemical Properties in Neuroblastoma. *Mol Cancer Res*. 2016;14(8):740–752. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0477.
- Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martinez A., Canadas I., Lazzari L. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
- Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the EGFR ectodomain structurally converge to remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(20):10009–10018. doi: 10.1073/pnas.1821442116.
- Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9–22. doi: 10.1038/nrc2982.
- Kriegs M., Clauditz T.S., Hoffer K., Bartels J., Buhs S., Gerull H. et al. Analyzing expression and phosphorylation of the EGF receptor in HNSCC. *Sci Rep*. 2019;9:13564. doi: 10.1038/s41598-019-49885-5.
- Harari P.M., Allen G.W., Bonner J.A. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol*. 2007;25(26):4057–4065. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8984.
- Gröbe A., Eichhorn W., Fraederich M., Kluge L., Vashist Y., Wikner J. et al. Immunohistochemical and FISH analysis of EGFR and its prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(3):205–210. doi: 10.1111/jop.12111.
- Kasten-Pisula U., Saker J., Eicheler W., Krause M., Yaromina A., Meyer-Staekling S. et al. Cellular and tumor radiosensitivity is correlated to epidermal growth factor receptor protein expression level in tumors without EGFR amplification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1181–1188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.043.
- Siano M., Molinari F., Martin V., March N., Früh M. et al. Multi-center Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Oncologist*. 2017;22(7):782–e70. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0069.
- Bossi P., Resteghini C., Paielli N., Licitra L., Pilotti S., Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362–74379. doi: 10.18632/oncotarget.11413.
- Cutilli T., Leocata P., Dolo V., Altobelli E. Evaluation of a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):922–927. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150.
- Eze N., Lo Y.C., Burtnebs B. Biomarker driven treatment of head and neck squamous cell cancer. *Cancers Head Neck*. 2017;2:6. doi: 10.1186/s41199-017-0025-1.
- Haupt Y., Maya R., Kazaz A., Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*. 1997;387:296–299. doi: 10.1038/387296a0.
- Kent O., Mendell J.A. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene*. 2006;25:6188–6196. doi: 10.1038/sj.onc.1209913.
- Zhang M., Zhao L.J., Liang W.Q., Mao Z.P. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers in screening of head and neck cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):16562–16576. doi: 10.4238/2015.December.11.3.
- Nordsmark M., Bentzen S.M., Rudat V., Brizel D., Lartigau E., Stadler P. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2005;77(1):18–24. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.038.
- Ohnishi Y., Minamino Y., Kakudo K., Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncology Reports*. 2014;32(2):780–786. doi: 10.3892/or.2014.3258.

Информация об авторах:

Льянова Аза Ахметовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8723-5897; РИНЦ: SPIN: 5292-6017; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; РИНЦ: SPIN: 4857-6202; e-mail: vlu@aanet.ru

Ульянова Елена Петровна, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5226-0152; e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264; e-mail: maymur@list.ru

Абрамова Наталия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794; Scopus Author ID: 57215521055; e-mail: pylulkin@mail.ru

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakpva0308@gmail.com

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Мягкова Валерия Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Новоселова Кристина Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7059-9026; e-mail: knovoselova@me.com

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Страхова Лариса Константиновна, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; e-mail: alenakalabanova@mail.ru

Information about the authors:

Aza A. Lyanova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8723-5897; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; e-mail: vlu@aanet.ru

Elena P. Ulianova, Tumor Immunophenotyping Laboratory Researcher, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5226-0152; e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Tumor Medical Therapy Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264; e-mail: maymur@list.ru

Natalia A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794; Scopus Author ID: 57215521055; e-mail: pylulkin@mail.ru

Irina L. Popova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru

Maria A. Teplyakova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakpva0308@gmail.com

Natalya M. Tikhonovskaya, oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Valeria S. Myagkova, oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com

Kristina A. Novoselova, Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7059-9026; e-mail: knovoselova@me.com

Ludmila A. Ryadinskaya, Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Larisa K. Strakhova, Junior Researcher Head of Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com

Elena A. Kalabanova, Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; e-mail: alenakalabanova@mail.ru