

УДК 616-006.04

Микроокружение опухоли при плоскоклеточном раке кожи

Масляков В.В.¹, Ким Л.М.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов
410012, Саратов, ул. Верхний Рынок, 10

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) относится к медленнорастущим злокачественным опухолям кожи. Опасность данной патологии состоит в том, что она, в отличие от базальноклеточного рака кожи, способна метастазировать как лимфогенным, так и гематогенным путем. В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ПКРК, вместе с тем, для лучшего понимания патогенеза и более успешного лечения данной нозологии необходимы более глубокие исследования, направленные на выявление маркёров опухолевого микроокружения опухоли.

Цель: изучить спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов в клеточных культурах биоптатов у пациентов с ПКРК для улучшения результатов лечения данной патологии.

Материалы и методы. Выполнено исследование биоптатов 18 пациентов с установленным диагнозом ПКРК. В исследование были включены пациенты обоих полов, у которых был подтвержден диагноз на основании гистологического исследования в стадии T1-2N0M0, не имеющие метастазов, которым не проводилась химио- и лучевая терапия. Группу сравнения составили 10 пациентов без установленной онкологической патологии. Методика исследования предусматривала получение очищенного супернатанта опухоли с последующим иммуноферментным анализом для изучения цитокинов: IFN- γ (интерферон гамма), TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1).

Результаты. Установлено, что в образцах пациентов с ПКРК продукция цитокинов повышена по сравнению со здоровой тканью кожи, что отмечено как при спонтанной продукции, так и при индуцировании поликлональными активаторами продукции. Однако во втором случае установлено увеличение количества TNF- α , IFN- γ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF по сравнению со спонтанной продукцией цитокинов.

Заключение. Исходя из полученных данных можно сделать заключение, что в развитии ПКРК большое значение отводится микроокружению и влиянию иммунной системы на регуляцию роста злокачественных клеток. Данное обстоятельство необходимо учитывать при проведении лечения плоскоклеточного рака кожи и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи; микроокружение; иммунные нарушения.

Для цитирования: Масляков В.В., Ким Л.М. Микроокружение опухоли при плоскоклеточном раке кожи.

Патогенез. 2025; 23(3): 71–75

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.71-75

Для корреспонденции: Масляков Владимир Владимирович, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 02.07.2025.

Tumor microenvironment in squamous cell carcinoma of the skin

Maslyakov V.V.¹, Kim L.M.²

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
Bolshaya Kazachya Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

² Branch of Medical University "REAVIZ" in the city of Saratov
Verkhniy Rynok Str. 10, Saratov 410012, Russian Federation

Introduction. Squamous cell skin cancer is a relatively slow-growing malignant skin tumor. Unlike basal cell skin cancer, it can metastasize through both lymphatic and hematogenous pathways. While significant progress has been made in the diagnosis and treatment of this disease, further research is needed to better understand and manage it.

Objective. To study spontaneous and stimulated cytokine production in cell cultures of biopsies from patients with squamous cell skin cancer in order to improve the results of treatment for this pathology.

Materials and methods. A study of bioptates was performed on 18 patients with a confirmed diagnosis of squamous cell skin cancer. The study included patients of both sexes who had a confirmed diagnosis based on histological examination at the T1-2N0M0 stage, who did not have metastases, and who had not received chemotherapy or radiation therapy. The comparison group consisted of 10 patients without established oncological pathology. The research methodology involved obtaining purified tumor supernatant with subsequent enzyme immunoassay to study cytokines: IFN- γ (interferon gamma), TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), G-CSF (granu-

locyte colony-stimulating factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1).

Results. It was found that in samples of patients with SCRC, cytokine production is increased compared to healthy skin tissue, which was noted both with spontaneous production and with induction of production by polyclonal activators. However, in the second case, an increase in the amount of TNF- α , IFN- γ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF was found compared to spontaneous cytokine production.

Conclusion. Based on the data obtained, it can be concluded that in the development of squamous cell skin cancer, great importance is attached to the microenvironment and the influence of the immune system on the regulation of malignant cell growth. This circumstance must be taken into account when treating squamous cell skin cancer and requires further research.

Key words: squamous cell carcinoma of the skin; microenvironment; immune disorders.

For citation: Maslyakov V.V., Kim L.M. [Tumor microenvironment in squamous cell carcinoma of the skin]. Patogenez [Pathogenesis]. 2025; 23(3): 71–75 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.71-75

For correspondence: Maslyakov Vladimir Vladimirovich, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 02.07.2025.

Введение

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) относится к медленнорастущим злокачественным опухолям кожи. При этом он является одной из самых агрессивных форм опухолей, которые развиваются из кератиноцитов [1, 2]. Частота встречаемости ПКРК составляет около 20% от всех немеланоцитарных опухолей кожи [3]. Опасность данной патологии состоит в том, что она, в отличие от базальноклеточного рака кожи, способна метастазировать как лимфогенным, так и гематогенным путем [4]. В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ПКРК [5–7], вместе с тем, для лучшего понимания и более успешного лечения данной патологии необходимы более глубокие исследования, направленные на выявление маркеров опухолевого микроокружения ПКРК. Под термином «микроокружение» опухоли (МО) принято понимать формирования, образующиеся в процессе взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток [8]. Сейчас описано МО многих злокачественных опухолей, что позволяет расширить показания для иммунотерапии, однако исследований, посвященных МО при ПКРК, недостаточно, что не позволяет более широко использовать иммунотерапию при данной патологии. Исходя из этого, нами были выбраны некоторые цитокины, входящие в МО при ПКРК.

Цель: изучить спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов в клеточных культурах биоптатов у пациентов с плоскоклеточным раком кожи для улучшения результатов лечения данной патологии.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Саратовского областного онкологического диспансера с 2022 по 2024 гг. На проведение исследования было получено положительное заключение локального этического комитета ЧУОО ВО «Саратовский медицинский университет «Реавиз».

Исследование проведено на биоптатах, полученных у 18 пациентов с установленным диагнозом ПКРК. В ис-

следование были включены пациенты обоих полов, у которых был подтвержден диагноз на основании гистологического исследования в стадии T1-2N0M0, не имеющие метастазов, которым не проводилась химио- и лучевая терапия. Средний возраст пациентов составил 65 ± 5 лет. Исключались пациенты с распространенными формами ПКРК, пациенты, которым выполнялась химио- и лучевая терапия. Группу сравнения составили 10 пациентов без установленной онкологической патологии, которые дали своё согласие на участие в исследовании. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, наличию или отсутствию сопутствующей патологии.

Исследование МО проводилось по ранее разработанной методике [9]. Для этой цели проводился забор биологического материала во время операции или с помощью биопсии, объем которого составлял 8 мм^3 ; забор материала осуществлялся из центра опухоли. В группе сравнения взятие материала осуществлялось из здоровой, неизмененной кожи.

Полученный материал размещали в двух пробирках, содержанием которых являлись питательная среда (в первой) и раствор поликлональных активаторов без питательной среды (во второй). В качестве поликлональных активаторов использовался комплекс, в состав которого входили фитогемагглютинин в концентрации 4 мкг/мл, конканавалин А в концентрации 4 мкг/мл и липополисахарид в концентрации 2 мкг/мл. Данный раствор представляет из себя стандартизованный набор реагентов «Цитокин-стимул-бест», который выпускается ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская область, р. п. Кольцово, Россия). В качестве питательной среды применялся DMEM-F12 (Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., США).

После погружения биоптатов в растворы, клетки культивировали в течение 72 часов при постоянной температуре 37°C. Очищенный супернатант культивированных клеток получали путём осаждения с использованием центрифуги, скорость которой составляла 2000 об/мин., время центрифугирования – 15 мин.

В исследовании изучались следующие показатели: IFN- γ (интерферон гамма), TNF- α (фактор некроза опухо-

ли-альфа), G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1), MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1). Для этого использовался иммуноферментный анализ с набором реагентов, производителем которых является ЗАО «Вектор-Бест». После стимуляции секреции определяли индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) на продукцию иммуноонкологических маркеров МО. Расчет данного показателя проводился по формуле А/Б, где А – концентрация стимулированной поликлональными активаторами продукции маркера, пг/мл; Б – концентрация спонтанной продукции маркера, пг/мл.

Набор приведённых медиаторов был выбран с целью исследования их продукции и роли в онкогенезе. Данная группа цитокинов включает колониестимулирующие факторы, факторы роста, интерферон, хемокин, фактор некроза опухоли, выполняющие различные функции в иммунном ответе.

Статистическая обработка данных проведена с использованием MS Excel. Для проверки гипотез на нормальность при изучении непрерывных переменных применялись критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку распределения выборок изученных параметров не соответствовали нормальному распределению, для сравнения групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, данные в таблицах и в тексте представлены как медиана и 25–75-й процентили. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как показывает проведенное исследование, у пациентов с ПКРК при инкубации биоптатов отмечается статистически достоверная трансформация продукции всех исследуемых медиаторов опухолевой ткани по сравнению со здоровой тканью кожи. Это подтверждается выполненными исследованиями цитокин-продуцирующего потенциала злокачественных клеток как при спонтанной секреции, так и при воздействии поликлональных активаторов. По-

лученные результаты спонтанной продукции цитокинов в основной группе и группе сравнения отражены в **табл. 1**.

Как можно увидеть из результатов, отраженных в **табл. 1**, в биоптатах пациентов с ПКРК была выявлена высокая секреторная активность относительно группы сравнения. Так, в биоптатах основной группы отмечено статистически значимое повышение спонтанной продукции: TNF- α – в 3 раза, IFN- γ – в 2,4 раза, MCP-1 – в 2,8 раза, VEGF – в 1,9 раз, фактора роста TGF- β 1 – в 2,7 раза; для колониестимулирующих факторов: GM-CSF – в 2,6 раза, G-CSF – в 1,5 раза.

Результаты, полученные при использовании поликлональных активаторов в двух исследуемых группах, были проанализированы с расчётом ИВПА и представлены в **табл. 2**.

Как показывают результаты исследования данного показателя, отраженные в **табл. 2**, при добавлении поликлональных активаторов (ПА) в среду культивирования продукция TNF- α , G-CSF, VEGF и TGF- β 1 в биоптатах опухолевой ткани изменялась более выраженно не только по сравнению с группой контроля, но и с результатами спонтанной продукции, что видно по значениям ИВПА.

Обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что в биоптатах пациентов с ПКРК продукция цитокинов повышена по сравнению с образцами неизмененной кожи, при этом эта активность отмечена как при спонтанной продукции, так и при её индуцировании поликлональными активаторами. При добавлении ПА в среду культивирования опухолевых клеток продукция TNF- α , G-CSF, VEGF и TGF- β 1 изменялась более выраженно, то есть ткани опухоли оказались более чувствительны к стимуляции чем образцы без патологии, что видно из полученных значений ИВПА.

Эти изменения могут быть расценены как участие иммунной системы в контроле роста злокачественных клеток. Можно предположить, что в развитии ПКРК большое значение отводится МО и влиянию иммунной системы на рост злокачественных клеток. Такая гипотеза

Таблица 1

Показатели спонтанной продукции цитокинов в биоптатах пациентов с установленным диагнозом ПКРК и в группе сравнения.

Исследуемые показатели	Группы		<i>P</i>
	Основная (n = 18)	Сравнения (n = 10)	
TNF- α , у.е.	18,0 [12; 21]	6,0 [3; 10]	< 0,05
IFN- γ , у.е.	8,9 [6,4; 12,5]	3,7 [1,6; 5,4]	< 0,05
MCP-1, у.е.	314,7 [287; 354]	112,3 [99,7; 116,8]	< 0,05
GM-CSF, у.е.	4,8 [3,1; 6,3]	1,8 [0,7; 3,3]	< 0,05
G-CSF, у.е.	14,7 [12,4; 16,7]	9,7 [6,8; 12,3]	< 0,05
VEGF, у.е.	257,8 [234,3; 378,7]	132,0 [112; 167]	< 0,05
TGF- β 1, у.е.	45,7 [34,2; 56,1]	21,4 [18,4; 23,6]	< 0,05

Таблица 2.

Индекс влияния поликлональных активаторов на продукцию цитокинов в основной группе и группе сравнения.

Исследуемые показатели	Группы		<i>p</i>
	Основная (n = 18)	Сравнения (n = 10)	
TNF- α , y.e.	45,7 [40,4; 48,5]	1,4 [0,8; 1,7]	< 0,05
IFN- γ , y.e.	4,8 [4,1; 5,6]	2,6 [1,6; 3,5]	< 0,05
MCP-1, y.e.	3,8 [3,2 4,8]	1,4 [0,9; 1,8]	< 0,05
GM-CSF, y.e.	5,7 [4,5; 6,4]	2,5 [1,7; 2,9]	< 0,05
G-CSF, y.e.	3,8 [3,5; 4,4]	1,5 [1,1; 1,9]	< 0,05
VEGF, y.e.	2,3 [1,8; 2,7]	1,2 [0,9; 1,6]	< 0,05
TGF- β 1, y.e.	3,5 [2,6; 3,8]	1,1 [0,7; 1,5]	< 0,05

подтверждается сведениями, представленными в литературе. Так, показано, что на начальных стадиях развития онкологического процесса происходит активация иммунитета [9-11]. Этот механизм осуществляется за счёт воздействия на клетки-киллеры.

Немаловажное значение отводится TNF- α , который контролирует дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а именно – участвующих в процессе иммуносупрессии. Результатом этого процесса является снижение контроля иммунной системы над опухолью. Увеличение количества TNF- α может приводить к стимуляции апоптоза, в результате которого снижается количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухолевую ткань. В итоге отмечается увеличение пролиферации и распространение злокачественных клеток [10, 11].

Согласно данным, представленным в литературе, увеличение продукции MCP-1 без стимуляции рассматривается как процесс, при котором происходит поляризация макрофагальных с образованием опухоль-опосредованных макрофагов с фенотипами M1 и M2 [12]. Макрофаги с провоспалительным фенотипом M1 замедляют деление опухолевых клеток, тогда как противовоспалительные макрофаги M2 вызывают миграцию и инвазию злокачественных клеток, происходящие на фоне снижения иммунной защиты. Повышенная экспрессия MCP-1, происходящая при стимуляции ПА, является подтверждением изменения функции макрофагов за счет увеличения модулирования макрофагов в M2 фенотип. Таким образом, данные процессы могут быть рассмотрены как пролиферация злокачественной опухоли на фоне стимуляцииangiогенеза у пациентов с начальной стадией ПКРК.

Повышение продукции факторов роста, что подтверждается увеличением содержания VEGF и TGF- β 1, может быть рассмотрено как увеличенная способность к метастатическому распространению опухолевого процесса. Это подтверждается и тем фактом, что выявленные процессы, характерные для наличия воспалительного процесса, показывают наличие повышенной активности TNF- α , IFN- γ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF.

Полученные результаты исследования важны для возможности применения в клинической практике, т.к. они могут помочь в разработке иммунотерапии ПКРК.

Заключение

Таким образом, полученные результаты исследования МО при ПКРК показывают, что при развитии данной опухоли происходит нарушение иммунной защиты и увеличение продукции факторов роста опухоли, что способствует инвазивным процессам и, в конечном результате, метастазированию опухоли. Все это необходимо учитывать при проведении лечения ПКРК и требует дальнейшего исследования.

Авторский вклад:

Масляков В.В.: концепция / идея; методология; администрирование проекта; Ким Л.М.: исследование / сбор данных и их валидация; написание текста.

Список литературы

- Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. *Опухоли головы и шеи*. 2021; 11(1): 51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72
- Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Закирова Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии и диагностики злокачественных новообразований кожи. *Креативная хирургия и онкология*. 2020; 10(1): 65–73. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73
- Утишев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М. Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3S2-1 (2)): 330–366. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13
- Игнатова А.В. Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи. *Современная онкология*. 2021; 23(1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694
- Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М. Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(1): 77–84. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-77-84
- Ковалев И.В., Завьялов А.А., Сухова М.Ю., Бобров Д.Ю. Особенности лечения плоскоклеточного рака кожи (клинический случай). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2023; 7: 165–171. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.07.18
- Стрункин Д.Н., Жарикова И.П., Кожевников Ю.А., Задонцева Н.С. Фотодинамическая терапия плоскоклеточного рака щеки (клиническое наблюдение). *Biomedical Photonics*. 2017; 6(2): 38–40. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-38-40

8. Олейник Е.К., Шибаев М.И., Игнатьев К.С., Олейник В.М., Жуляй Г.А. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(2): 207–220. DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909
9. Гергенретер Ю.С., Захарова Н.Б., Морозова О.Л. Маркеры опухолевого микроокружения при спонтанной и индуцированной инкубации биоптатов рака молочной железы. *Сеченовский вестник*. 2021; 12(1): 50–59. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59
10. Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F., Elizalde P.V., Schillaci R. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 564. DOI: 10.3390/cancers13030564
11. Fu X., Qin P., Li F., Zhu H., You H., Zhang Y., Xu B., Li T., Zhang F., Han L., Zhao L., Ma B., Wang Z., Gao Q. The inter-link of ageing, cancer and immunity: findings from real-world retrospective study. *Immun. Ageing*. 2023; 20(1): 75. DOI: 10.1186/s12979-023-00399-9
12. Li Q., Wang Y., Jia W., Deng H., Li G., Deng W., Chen J., Kim B.Y.S., Jiang W., Liu Q., Liu J. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26(7): 1712–1724. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2179
4. Ignatova A.V. [Actual problems of treatment of locally advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the skin]. *Sovremennaya onkologiya [Journal of Modern Oncology]*. 2021; 23(1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694 (in Russian)
5. Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M. [Pathophysiological rationale for the use of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer]. *Voprosy onkologii [Problems of Oncology]*. 2021; 67(1): 77–84. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-77-84 (in Russian)
6. Kovalev I.V., Zavyalov A.A., Sukhova M.Yu., Bobrov D.Yu. Features of Treatment of Squamous Cell Skin Cancer (Clinical Case). *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennye i tekhnicheskiye nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice, a series: Natural and Technical Sciences]*. 2023; 7: 165–171. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.07.18. (in Russian)
7. Strunkin D.N., Zharikova I.P., Kozhevnikov Yu.A., Zadontseva N.S. [Photodynamic therapy of squamous cell carcinoma of the cheek (clinical observation)]. *Biomedical Photonics*. 2017; 6(2): 38–40. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-38-40 (in Russian)
8. Oleynik E.K., Shibaev M.I., Ignatiev K.S., Oleynik V.M., Zhulai G.A. [Tumor microenvironment: formation of an immune profile]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2020; 22(2): 207–220. DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909 (in Russian)
9. Gergenreter Yu.S., Zakhарова Н.Б., Морозова О.Л. [Markers of the tumor microenvironment during spontaneous and induced incubation of breast cancer biopsies]. *Sechenovskiy vestnik [Sechenov Medical Journal]*. 2021; 12(1): 50–59. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59 (in Russian)
10. Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F., Elizalde P.V., Schillaci R. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 564. DOI: 10.3390/cancers13030564
11. Fu X., Qin P., Li F., Zhu H., You H., Zhang Y., Xu B., Li T., Zhang F., Han L., Zhao L., Ma B., Wang Z., Gao Q. The inter-link of ageing, cancer and immunity: findings from real-world retrospective study. *Immun. Ageing*. 2023; 20(1): 75. DOI: 10.1186/s12979-023-00399-9
12. Li Q., Wang Y., Jia W., Deng H., Li G., Deng W., Chen J., Kim B.Y.S., Jiang W., Liu Q., Liu J. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26(7): 1712–1724. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2179

References

1. Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. [Modern strategy for the diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin]. *Opukholi golovy i shei [Head and Neck Tumors]*. 2021; 11(1): 51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72 (in Russian)
2. Chebotarev V.V., Khismatullina 3.R., Zakirova Yu.A. [Some aspects of epidemiology and diagnosis of malignant neoplasms of the skin]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya [Creative Surgery and Oncology]*. 2020; 10(1):65–73. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73 (in Russian)
3. Utyashev I.A., Orlova K.V., Zinoviev G.V., Trofimova O.P., Petenko N.N., Nazarova V.V., Mudunov A.M., Kramchaninov M.M. [Malignant non-melanocytic skin tumors (basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, Merkel cell carcinoma)]. *Zlokachestvennye opukholi [Malignant Tumours]*. 2024; 14(3S2-1 (2)): 330–366. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13 (in Russian)
1. Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. [Modern strategy for the diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin]. *Opukholi golovy i shei [Head and Neck Tumors]*. 2021; 11(1): 51–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72 (in Russian)
2. Chebotarev V.V., Khismatullina 3.R., Zakirova Yu.A. [Some aspects of epidemiology and diagnosis of malignant neoplasms of the skin]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya [Creative Surgery and Oncology]*. 2020; 10(1):65–73. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-1-65-73 (in Russian)
3. Utyashev I.A., Orlova K.V., Zinoviev G.V., Trofimova O.P., Petenko N.N., Nazarova V.V., Mudunov A.M., Kramchaninov M.M. [Malignant non-melanocytic skin tumors (basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, Merkel cell carcinoma)]. *Zlokachestvennye opukholi [Malignant Tumours]*. 2024; 14(3S2-1 (2)): 330–366. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-13 (in Russian)
4. Ignatova A.V. [Actual problems of treatment of locally advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the skin]. *Sovremennaya onkologiya [Journal of Modern Oncology]*. 2021; 23(1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694 (in Russian)
5. Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M. [Pathophysiological rationale for the use of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer]. *Voprosy onkologii [Problems of Oncology]*. 2021; 67(1): 77–84. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-77-84 (in Russian)
6. Kovalev I.V., Zavyalov A.A., Sukhova M.Yu., Bobrov D.Yu. Features of Treatment of Squamous Cell Skin Cancer (Clinical Case). *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennye i tekhnicheskiye nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice, a series: Natural and Technical Sciences]*. 2023; 7: 165–171. DOI: 10.37882/2223-2982.2023.07.18. (in Russian)
7. Strunkin D.N., Zharikova I.P., Kozhevnikov Yu.A., Zadontseva N.S. [Photodynamic therapy of squamous cell carcinoma of the cheek (clinical observation)]. *Biomedical Photonics*. 2017; 6(2): 38–40. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-2-38-40 (in Russian)
8. Oleynik E.K., Shibaev M.I., Ignatiev K.S., Oleynik V.M., Zhulai G.A. [Tumor microenvironment: formation of an immune profile]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2020; 22(2): 207–220. DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909 (in Russian)
9. Gergenreter Yu.S., Zakhарова Н.Б., Морозова О.Л. [Markers of the tumor microenvironment during spontaneous and induced incubation of breast cancer biopsies]. *Sechenovskiy vestnik [Sechenov Medical Journal]*. 2021; 12(1): 50–59. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59 (in Russian)
10. Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F., Elizalde P.V., Schillaci R. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(3): 564. DOI: 10.3390/cancers13030564
11. Fu X., Qin P., Li F., Zhu H., You H., Zhang Y., Xu B., Li T., Zhang F., Han L., Zhao L., Ma B., Wang Z., Gao Q. The inter-link of ageing, cancer and immunity: findings from real-world retrospective study. *Immun. Ageing*. 2023; 20(1): 75. DOI: 10.1186/s12979-023-00399-9
12. Li Q., Wang Y., Jia W., Deng H., Li G., Deng W., Chen J., Kim B.Y.S., Jiang W., Liu Q., Liu J. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26(7): 1712–1724. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2179

Сведения об авторах:

Масляков Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6652-9140>

Ким Лариса Михайловна — аспирант кафедры хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов; <https://orcid.org/0000-0003-4956-4838>