

Р. Ф. Зибиров, С. А. Мозеров

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» радиологии; Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Калужская область, Обнинск

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДИКТОРНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА

УДК 616-006.61

Провели оценку влияния на метастазирование плоскоклеточного рака языка стадии заболевания, степени опухолевой дифференцировки, паттернов опухолевой инвазии, опухолевого почкования и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

Рассмотрели 98 наблюдений биопсийного и операционного материала плоскоклеточного рака языка, в которых изучалось влияние стадии (T1–T4), степени дифференцировки (G1–G3), паттернов опухолевой инвазии (1–4), опухолевого почкования, паренхиматозно-стромального отношения, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL-s) на метастазирование.

Ключевые слова: рак языка, стадия, дифференцировка опухоли, паренхиматозно-стромальное отношение, паттерны инвазии, инфильтрирующие опухоль лимфоциты.

R. F. Zibirov, S. A. Mozerov

COMPARATIVE CHARACTERISTICS PREDICTIVE MORPHOLOGICAL FACTORS OF TONGUE SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Estimation influence the stage, grade of differentiation, patterns of tumor invasion, tumor budding and TIL-s to squamous cell carcinoma of tongue metastasis

98 observations biopsy and operation material the tongue squamous cell carcinoma were studied, where influence of stage (T1–T4), grade of differentiation (G1–3), patterns of tumor invasion (1–4), tumor budding, parenchymal-stromal relationship, TIL-s to metastasis.

Key words: tongue cancer, stage, tumor differentiation, parenchymal-stromal relationship, invasion patterns, tumor infiltrating lymphocytes.

Заболеваемость и смертность от рака ротовой полости до сих пор остается на высоком уровне. Ежегодно в мире диагностируются 635 тыс. новых случаев, при этом 145 тыс. больных умирают. Высокий уровень смертности при плоскоклеточном раке полости рта связывают с отсутствием специфических биологических маркеров, способных оказать помощь в определении опухолевой прогрессии и прогноза [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния на метастазирование плоскоклеточного рака языка стадии заболевания, степени опухолевой дифференцировки, паттернов опухолевой инвазии, опухолевого почкования и инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучали 98 наблюдений плоскоклеточного рака, полученных в радиологическом отделении

Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба в период с 1990 по 2019 гг. Возраст пациентов составил от 27 до 89 лет (средний возраст $56,7 \pm 11$). Материал 63 наблюдений (64 %) принадлежал лицам мужского пола и 35 наблюдений (36 %) женщинам. В 56 (57 %) из 98 наблюдений материал был биопсийный, а в 42 (43 %) – операционный. В соответствии с критериями классификации ВОЗ [5] наблюдения были разделены на высокодифференцированные (G1), умеренно дифференцированные (G2) и низкодифференцированные (G3) плоскоклеточные раки. В соответствии с TNM классификацией наблюдения были разделены на T1, T2, T3, T4. В зависимости от процента инфильтрирующих опухоль лимфоцитов наблюдения были разделены на 3 группы, которые оценены по балльной системе: с низким содержанием лимфоцитов (0–10 %) – 1 балл, умеренным содержанием лимфоцитов (15–50 %) – 2 балла, высоким содержанием

лимфоцитов (55–100 %) – 3 балла [6]. Паренхиматозно-стромальное отношение в опухоли оценивали при увеличении микроскопа $\times 100$ (объектив $\times 10$, окуляр $\times 10$), выбирая поле зрения, содержащее как паренхиму опухоли, так и ее строму. В зависимости от количества стромы наблюдения были разделены на две группы – с низким содержанием стромы ($\leq 50\%$, высокое паренхиматозно-стромальное отношение), с высоким содержанием стромы ($> 50\%$, низкое паренхиматозно-стромальное отношение) [15]. Основой оценки паттернов опухолевой инвазии явилась система, предложенная Anneroth, et al., согласно которой четко очерченная, широкая зона инвазии относится к паттерну 1; зона инвазии, представленная в виде тяжей, лент и нитей из опухолевых клеток относится к паттерну 2, инвазия в виде групп менее 15 опухолевых клеток относится к паттерну 3, а представленная отдельными опухолевыми клетками – к паттерну 4 [3]. В связи с тем, что в наших наблюдениях часто встречались опухоли с разными паттернами инвазии, для более точной характеристики процесса инвазии мы выбирали два наиболее преобладающих паттерна, а для того, чтобы полученные результаты можно было статистически обработать, использовали балльную систему оценки: опухолям только с первым паттерном инвазии присвоили балл 1; опухолям с паттернами 1 и 2, но преобладанием первого паттерна над вторым – балл 2, опухолям с паттернами 1 и 2, но преобладанием второго паттерна над первым – балл 3; опухолям только со вторым паттерном балл – 4. В ряде наших наблюдений встречались паттерны инвазии 3 и

4, но они не являлись преобладающими. Наличие или отсутствие регионарных метастазов подтверждено посредством обследования пациента, включая цитологические исследования пунктатов и ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов. Операционно-биопсийный материал фиксировали и подвергали гистологической проводке согласно общепринятым методикам. Статистическую обработку данных осуществляли пакетом Microsoft Excel 2007 и программой SPSS 11.5 for windows. Для установки влияния предикторных факторов на метастазирование применялась бинарная логистическая регрессия, назначение которой состоит в оценке влияния независимых переменных (в нашем случае – стадии опухоли, степени ее дифференцировки, паренхиматозно-стромального отношения, опухолевого почкования, TIL-s) на зависимую дихотомическую переменную (наличие/отсутствие метастазов). Для последующей оценки частоты встречаемости предикторных факторов при стадии T1 в сравнении с аналогичными факторами при стадиях T2–T4 использовали критерий Фишера. Уровень значимости α для всех вычислений принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии T1 представлена в табл. 1

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии T2 представлена в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии T1

Плоскоклеточный рак языка, T1 (n = 12)	Биопсийный материал (n = 9)	Операционный материал (n = 3)
Рак языка, G1	4	0
Рак языка, G2	5	2
Рак языка, G3	0	1
Паренхиматозно-стромальное отношение низкое	1	0
Паренхиматозно-стромальное отношение высокое	8	3
Низкое содержание TIL-s	3	0
Умеренное содержание TIL-s	2	1
Высокое содержание TIL-s	4	2
Балл паттерна опухолевой инвазии 1	8	1
Балл паттерна опухолевой инвазии 2	1	2
Балл паттерна опухолевой инвазии 3	0	0
Балл паттерна опухолевой инвазии 4	0	0
Опухолевое почкование имеется	0	1
Опухолевое почкование отсутствует	9	2
Есть метастазы в лимфатические узлы	1	0
Нет метастазов в лимфатические узлы	8	3

Таблица 2

**Характеристика предикторных морфологических факторов
плоскоклеточного рака языка стадии Т2**

Плоскоклеточный рак языка, Т2 (n = 35)	Биопсийный материал (n = 26)	Операционный материал (n = 9)
Рак языка, G1	8	4
Рак языка, G2	14	3
Рак языка, G3	4	2
Паренхиматозно-стромальное отношение низкое	4	2
Паренхиматозно-стромальное отношение высокое	22	7
Низкое содержание TIL-s	6	1
Умеренное содержание TIL-s	11	1
Высокое содержание TIL-s	9	7
Балл паттерна опухолевой инвазии 1	11	4
Балл паттерна опухолевой инвазии 2	8	2
Балл паттерна опухолевой инвазии 3	0	2
Балл паттерна опухолевой инвазии 4	0	1
Опухолевое почкование имеется	5	6
Опухолевое почкование отсутствует	21	3
Имеются метастазы в лимфатические узлы	14	6
Нет метастазов в лимфатические узлы	12	3

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии Т3 представлена в табл. 3.

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии Т4 представлена в табл. 4.

Таблица 3

**Характеристика предикторных морфологических факторов
плоскоклеточного рака языка стадии Т3**

Плоскоклеточный рак языка, Т3 (n = 46)	Биопсийный материал (n = 18)	Операционный материал (n = 28)
Рак языка, G1	8	12
Рак языка, G2	7	14
Рак языка, G3	3	2
Паренхиматозно-стромальное отношение низкое	0	13
Паренхиматозно-стромальное отношение высокое	18	15
Низкое содержание TIL-s	6	4
Умеренное содержание TIL-s	5	14
Высокое содержание TIL-s	7	10
Балл паттерна опухолевой инвазии 1	16	5
Балл паттерна опухолевой инвазии 2	2	15
Балл паттерна опухолевой инвазии 3	0	5
Балл паттерна опухолевой инвазии 4	0	3
Опухолевое почкование имеется	4	19
Опухолевое почкование отсутствует	14	9
Имеются метастазы в лимфатические узлы	11	21
Нет метастазов в лимфатические узлы	7	7

Таблица 4

Характеристика предикторных морфологических факторов плоскоклеточного рака языка стадии T4

Плоскоклеточный рак языка, T4 (n = 5)	Биопсийный материал (n = 3)	Операционный материал (n = 2)
Рак языка, G1	0	1
Рак языка, G2	3	1
Рак языка, G3	0	0
Паренхиматозно-стромальное отношение низкое	1	1
Паренхиматозно-стромальное отношение высокое	2	1
Низкое содержание TIL-s	1	1
Умеренное содержание TIL-s	1	0
Высокое содержание TIL-s	1	1
Балл паттерна опухолевой инвазии 1	1	0
Балл паттерна опухолевой инвазии 2	1	1
Балл паттерна опухолевой инвазии 3	1	1
Балл паттерна опухолевой инвазии 4	0	0
Опухолевое почкование имеется	3	2
Опухолевое почкование отсутствует	0	0
Имеются метастазы в лимфатические узлы	2	2
Нет метастазов в лимфатические узлы	0	0

Таким образом, основная часть наблюдений плоскоклеточного рака языка при обращении пациентов в клинику соответствует стадиям T2 и T3, которые в преобладающем количестве характеризуются метастатическим поражением лимфатических узлов. При сравнении со стадией T1 в стадиях T2 и T3 увеличено количество наблюдений с преобладанием опухолевой стромы, опухолевого почкования. В то же время для всех стадий характерно преобладание вы-

сокодифференцированных (рис. 1) и умеренно дифференцированных (рис. 2) опухолей с умеренным и высоким содержанием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Общее количество наблюдений с высоким паренхиматозно-стромальным отношением (низким содержанием стромы, рис. 3) преобладает над количеством наблюдений низким паренхиматозно-стромальным отношением (высоким содержанием стромы, рис. 4).

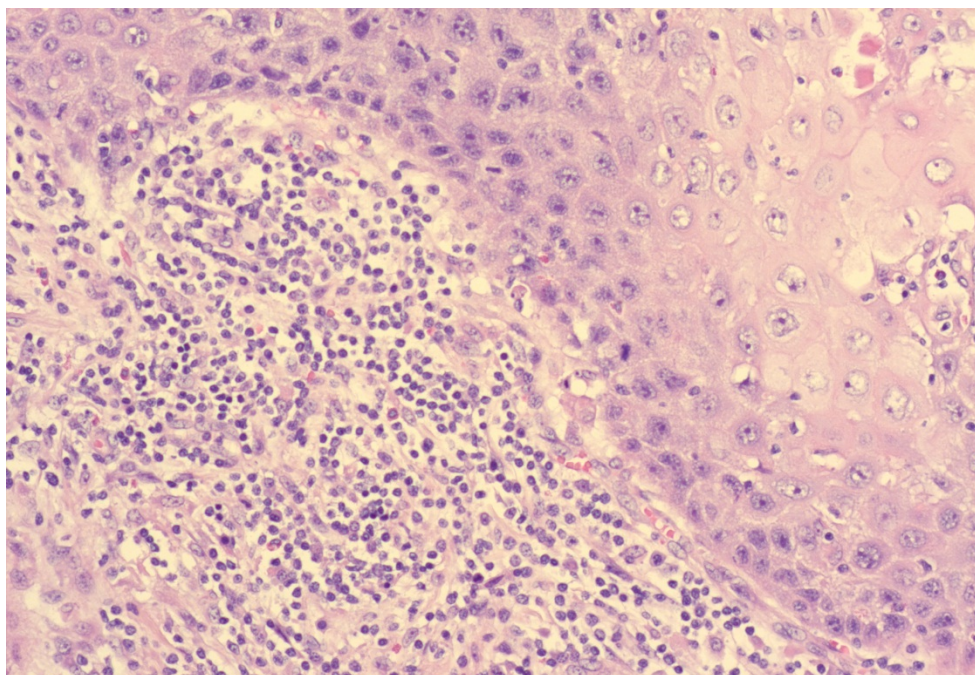


Рис. 1. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак языка, паттерн инвазии 1, суммарный балл паттерна опухолевой инвазии 1 с высоким паренхиматозно-стромальным отношением, высоким содержанием TILs; ув. x200 (окуляр x10, объектив x 20)

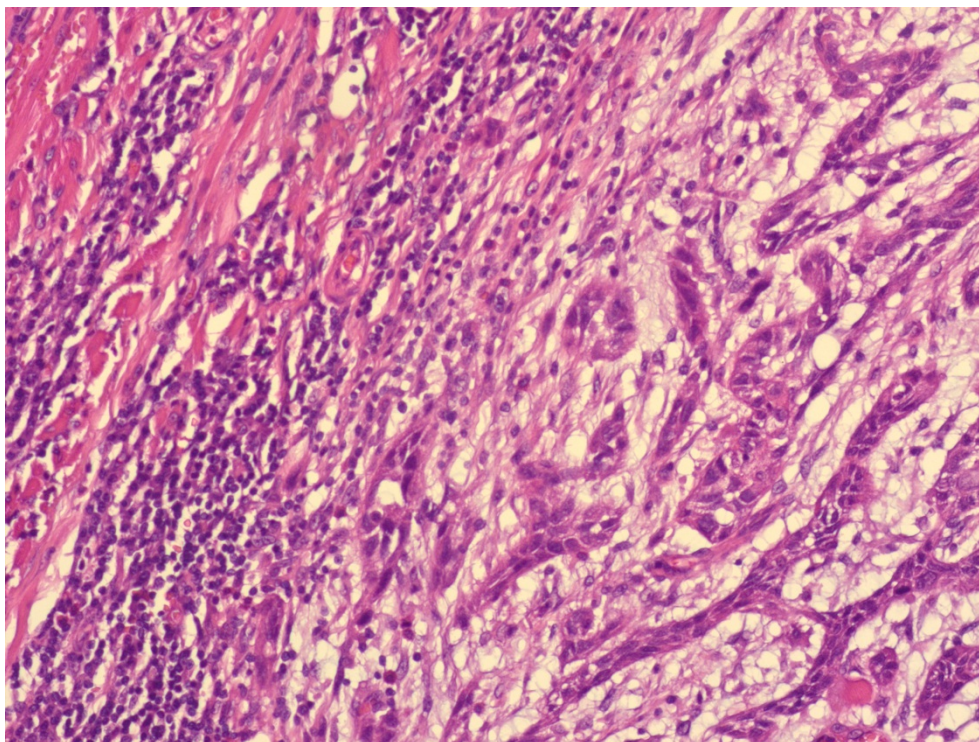


Рис. 2. Умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак языка, паттерн инвазии 2, суммарный балл паттерна опухолевой инвазии 4 с высоким паренхиматозно-стромальным отношением, умеренным содержанием TILs; ув. x200 (окуляр x10, объектив x 20)

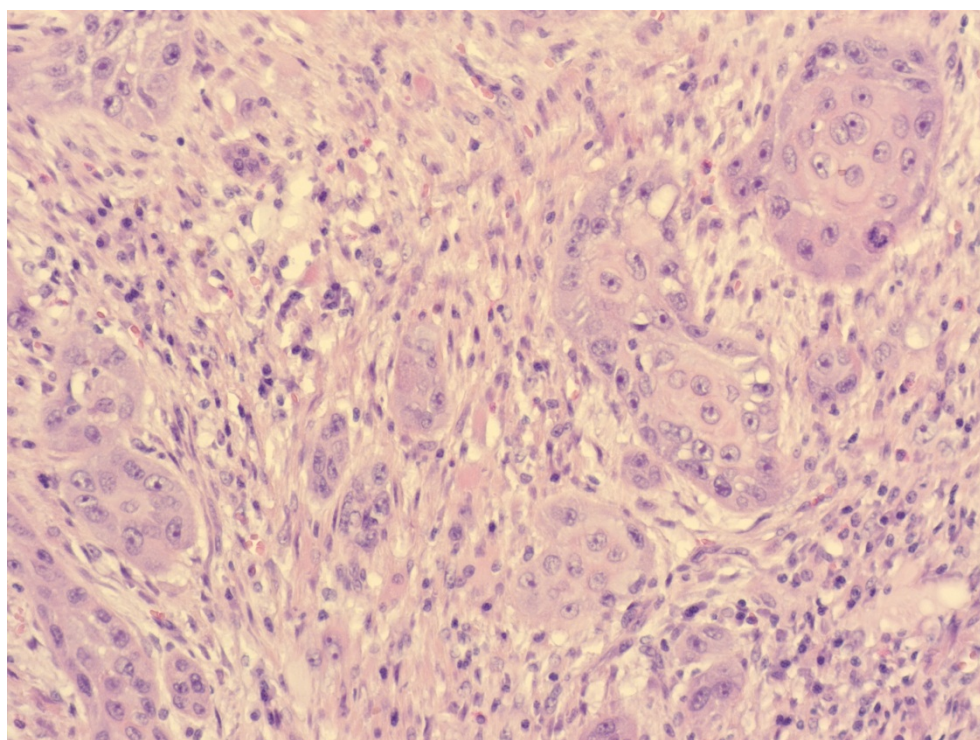


Рис. 3. Умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак языка, паттерн инвазии 3, с высоким паренхиматозно-стромальным отношением, низким содержанием TILs; ув. x200 (окуляр x10, объектив x 20)

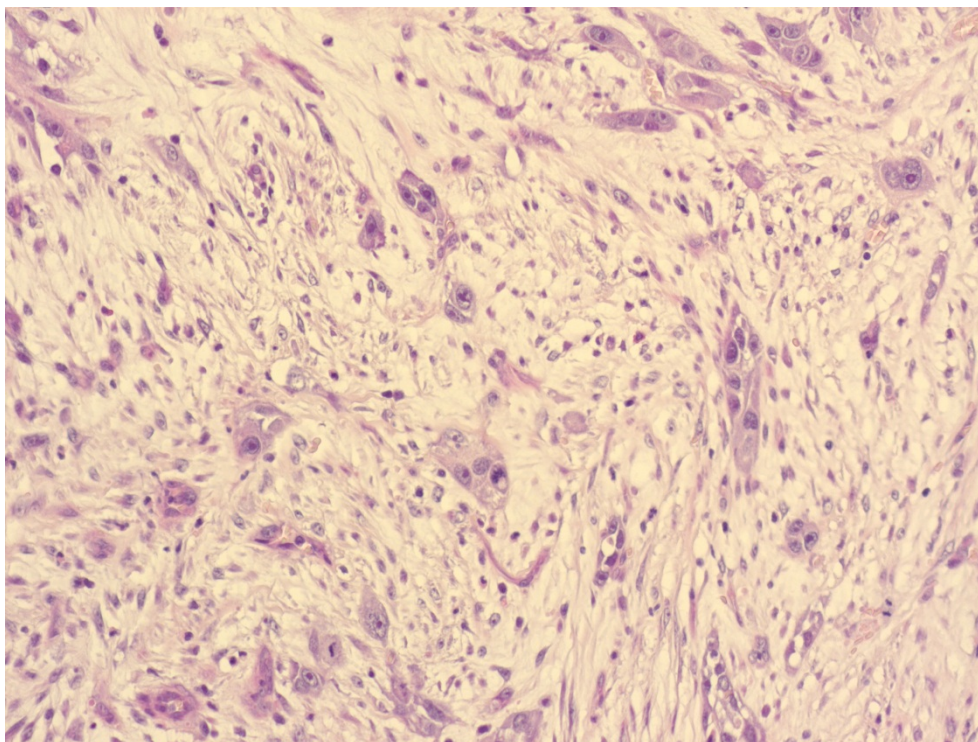


Рис. 4. У дифференцированный плоскоклеточный рак языка, паттерн инвазии 4, с низким паренхиматозно-стромальным отношением, низким содержанием TILs; ув. x200 (окуляр x10, объектив x 20); увеличение x200 (окуляр x10, объектив x 20)

Количество наблюдений с суммарным баллом паттерна опухолевой инвазии 1 (наличие только паттерна инвазии 1) составило 53, с суммарным баллом 2 (преобладание паттерна 1 над паттерном 2) – 32, с суммарным баллом 3 (преобладание паттерна 2 над паттерном 1) – 9, с суммарным баллом 4 (наличие только паттерна 2) составило 4, то есть преобладающие паттерны инвазии плоскоклеточного рака языка – 1 и 2. Количество наблюдений с опухолевым почкованием в операционном материале больше, чем в биопсийном, что, вероятно, связано с объемом исследуемого материала. Меньшее количество наблюдений при обращении пациентов соответствовало стадии T4; все они характеризовались метастазами в лимфатические узлы. Для оценки влияния изучаемых факторов на метастазирование применяли бинарную логистическую регрессию, которая показала значимое влияние стадии опухоли. Так, при стадии T2 (ОШ = 14,6; 95 % ДИ 1,7–126,3 $p = 0,015$), T3 (ОШ = 25,14; 95 % ДИ 2,9–213,9 $p = 0,003$), T4 (ОШ = 44; 95 % ДИ 2,1–882,6 $p = 0,013$) вероятность метастазирования рака языка увеличивается по отношению к стадии T1. Для последующей оценки частоты встречаемости предикторных факторов при стадии T1 в сравнении с аналогичными факторами при стадиях T2–T4 использовали критерий Фишера, который показал значимые отличия в количе-

стве наблюдений опухолевого почкования: выявлено более частое наличие опухолевого почкования в при стадиях T2 (31 % наблюдений с опухолевым почкованием, $p = 0,03$), T3 (50 % наблюдений с опухолевым почкованием, $p = 0,01$), T4 (100 % наблюдений с опухолевым почкованием) по сравнению со стадией T1 (8 % наблюдений с опухолевым почкованием), следовательно частота встречаемости опухолевого почкования при стадиях T2–T4 значима выше, чем при стадии T1. При аналогичном сравнении стадий по наблюдениям с высоким содержанием стромы выявлено, что при стадии T1 количество наблюдений с высоким содержанием стромы было значимо меньше, чем количество аналогичных наблюдений при стадии T3, хотя при сравнении стадий T1/T2 и T1/T4 по данному признаку значимых результатов не получено. При стадии T1 по сравнению со стадиями T2 и T3 отсутствовали наблюдения с суммарным баллом паттерна опухолевой инвазии 3 (преобладание паттерна 2 над паттерном 1) и 4 (наличие только паттерна опухолевой инвазии 2).

Более 90 % злокачественных опухолей ротовой полости приходится на плоскоклеточный рак с преобладающей локализацией в языке. В связи с высокой способностью к диссеминации плоскоклеточный рак полости рта является одной из наиболее тяжело контролируемых патологий [8]. По данным исследователей, пло-

скоклеточный рак ротовой полости T1–T2 характеризуется риском возникновения метастазов в регионарные лимфатические узлы в 10 и 30 % наблюдений соответственно [9], тогда как опухоли T3 и T4 характеризуются гораздо большим риском возникновения метастазов в шейных лимфатических узлах. В наших наблюдениях при стадиях T1–T4 процент метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составил 8,3, 57, 72, 100 %, следовательно с увеличением стадии опухоли вероятность ее метастазирования повышается. Из исследованных нами предикторных факторов только стадия опухоли значимо влияла на вероятность метастазирования, что согласуется с результатами исследователей [9]. Однако, по данным ряда авторов, стадия опухоли не учитывает ее индивидуальные гистологические, молекулярно-генетические характеристики и, следовательно, не может полностью предсказать метастатический потенциал [9]. Несмотря на то, что одним из основных гистологических предикторных факторов является система градации, предложенная ВОЗ [5], такие морфологические критерии как образцы опухолевой инвазии, лимфоидный инфильтрат, периневральный рост, сосудистая инвазия, преобладание паренхимы или стромы в опухоли также рекомендуются в качестве предикторных факторов прогноза [4]. Исследователи полагают, что степень опухолевой дифференцировки имеет ограниченную ценность [5]. В наших наблюдениях количество высокодифференцированных, умеренно дифференцированных и низкодифференцированных опухолей значимо не отличалось при сравнении стадий T1/T2, T1/T3, T1/T4. В ряде работ показана связь между частотой метастазирования и типом паттерна опухолевой инвазии при плоскоклеточном раке полости рта [7]. В нашем исследовании мы обратили внимание на часто встречающуюся гистологическую гетерогенность паттернов опухолевой инвазии в одной и той же опухоли, поэтому использовали балльную систему оценки двух наиболее преобладающих паттернов инвазии. Мы не обнаружили влияние паттернов инвазии на метастазирование, однако обратили внимание на то, что наблюдения с суммарным баллом паттерна опухолевой инвазии 3 (преобладание паттерна 2 над паттерном 1) при стадиях T1 отсутствовали, и определялись при стадиях T2–T4. Кроме того, при стадиях T1 отсутствовали наблюдения с суммарным баллом паттерна опухолевой инвазии 4 (наличие только паттерна инвазии 2), в то время как при стадиях T2 и T3 эти наблюдения определялись. Считается,

что паттерны инвазии 1 и 2 относятся к паттернам низкого риска с частотой встречаемости метастатического поражения лимфатических узлов – 19,6 % [11]. Связь между опухолевым почкованием и метастазами в лимфатические узлы показана при ранних стадиях плоскоклеточного рака полости рта [13]. В нашем исследовании мы не обнаружили влияние опухолевого почкования на метастазирование, хотя при дальнейшем исследовании с помощью критерия Фишера нами показана более частая встречаемость опухолевого почкования при стадиях T2–T4 по сравнению со стадией T1, следовательно этот фактор необходимо принимать во внимание при оценке вероятности метастатического поражения лимфатических узлов. В большом количестве наблюдений материал при плоскоклеточном раке ротовой полости является биопсийным, специфика которого в том, что область инвазивного опухолевого фронта часто не попадает в поле зрения морфолога, на что обращают внимание исследователи. В таких случаях для планирования терапии опухолей данной локализации необходимо оценивать внутриопухолевое почкование [2]. Из 98 наших наблюдений 56 было представлено биопсийным материалом, при этом внутриопухолевое почкование присутствовало в 12 наблюдениях, которые соответствовали стадиям T2 (5 наблюдений), T3 (4 наблюдения), T4 (3 наблюдения).

При ранних стадиях (T1–T2N0) плоскоклеточного рака языка показано, что опухоли, богатые стромой ($\geq 50\%$), имели меньшую безрецидивную выживаемость и более высокую смертность по сравнению с аналогичными опухолями, бедными стромой ($< 50\%$) [1], однако на примере плоскоклеточного рака гортани не показано влияние количества стромы в опухоли на метастатическое поражение лимфатических узлов [12], что соответствует полученным нами результатам. При последующем сравнении стадий T1/T2, T1/T3, T1/T4, по количеству наблюдений с высоким содержанием стромы, значимо большее количество данных наблюдений показано только при стадии T3 в сравнении со стадией T1.

Появляются новые данные, подтверждающие роль TIL-s при плоскоклеточном раке головы и шеи, однако остаются спорные вопросы, связанные с отсутствием стандартизации подсчета TIL-s [10]. При исследовании 202 наблюдений плоскоклеточного рака полости рта исследователями выявлено низкое, умеренное и высокое содержание TIL-s в 34, 37 и 28 % наблюдений соответственно [14].

В нашем исследовании низкое, умеренное и высокое содержание TIL-s выявлено в 22,5, 35 и 41 % наблюдений соответственно. Разницу в ряде показателей можно объяснить использованием разных шкал оценки. Пороговые значения у авторов были установлены следующим образом: 1) 0 % < низкий уровень ≤ 30 %; 2) 30 % < умеренный уровень ≤ 70 %; 3) 70 % < высокий уровень ≤ 99 %. В исследованиях не показана связь TILs с метастатическим поражением лимфатических узлов при плоскоклеточном раке полости рта [14], что соответствует и нашим результатам. Количество наблюдений с низким, умеренным и высоким содержанием TILs в нашем исследовании не отличалось при сравнении стадий T1/T2, T1/T3, T1/T4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из изученных нами факторов вероятность метастазирования повышается при стадиях T2–T4, при сравнении со стадией T1. Индивидуальные гистологические особенности (опухолевое почкование, паттерны опухолевой инвазии с суммарным баллом 3 и 4, высокое содержание стромы) чаще встречающиеся при стадиях T2–T4, необходимо также учитывать в качестве прогностических маркеров метастазирования плоскоклеточного рака языка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anneroth, G. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas [Text] / G. Anneroth, J. Batsakis, M. Luna // *Scand J Dent Res.* – 1987. – Vol. 95, № 3. – P. 229–249.
2. Assessment of tumor-infiltrating lymphocytes using International TILs Working Group (ITWG) system is a strong predictor of overall survival in colorectal carcinoma: A study of 1034 patients [Text] / T. L. Fuchs [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2020. – Vol. 44, № 4. – P. 536–544.
3. Metastasis from oral cancer: an overview [Text] / J. Noguti [et al.] // *Cancer genomics and proteomics.* – 2012. – Vol. 9, № 5. – P. 329–336.
4. Oral squamous cell carcinoma of tongue: Histological risk assessment. A pilot study [Text] / B. C. Migueláñez-Medrán [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2019. – Vol. 24, № 5. – P. 603–609.
5. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival [Text] / M. Brandwein-Gensler [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – Vol. 29, № 2. – P. 167–178.
6. Pattern of invasion as a factor in determining lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma [Text] / T. Khwaja [et al.] // *J Cancer Res Ther.* – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 382–387.
7. Prognostic impact of tumour-stroma ratio in early-stage oral tongue cancers [Text] / A. Almangush [et al.] // *Histopathology.* – 2018. – Vol. 72, № 7. – P. 1128–1135.
8. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis [Text] / A. Almangush [et al.] // *Br J Cancer.* – 2018. – Vol. 118, № 4. – P. 577–586.
9. WHO classification of tumors of the head and neck, 4th ed. [Text] / A. K. El-Naggar [et al.]. – Lyon: IARC Press. – 2017.
10. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma [Text] / M. E. Spector [et al.] // *JAMA Otolaryngol head neck surg.* – 2019. – Vol. 145, № 11. – P. 1012–1019.
11. Evaluation of histomorphological and immunohistochemical parameters as biomarkers of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: A retrospective study [Text] / T. N. Suresh [et al.] // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 18–24.
12. The prognostic value of tumor-stroma proportion in laryngeal squamous cell carcinoma [Text] / M. Ünlü [et al.] // *Turkish journal of pathology.* – 2013. – Vol. 29, №1. – P. 27–35.
13. Tumor budding correlates with occult cervical lymph node metastasis and poor prognosis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma [Text] / N. Xie [et al.] // *J Oral Pathol Med.* – 2015. – Vol. 44, №4. – P. 266–272.
14. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with head and neck squamous cell carcinoma [Text] / Q. Xu [et al.] // *Transl Oncol.* – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 10–16.
15. The prognostic value of tumor budding in laryngeal [Text] / H. Zhang [et al.].