

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

Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck

V.I. Stolyarov¹, Yu.S. Agakina^{1,2}, S.I. Samoilova¹, N.S. Sukortseva¹, I.V. Reshetov^{1,2}

¹Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Department of Oncology with Reconstructive and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBI FRCC of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Stolyarov Vladimir Igorevich – e-mail: vladimir_stolyarov1@mail.ru

Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

В.И. Столяров¹, Ю.С. Агакина^{1,2}, С.И. Самойлова¹, Н.С. Сукорцева¹, И.В. Решетов^{1,2}

¹Клиника онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия.

²Кафедра онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Контакты: Столяров Владимир Игоревич – e-mail: vladimir_stolyarov1@mail.ru

p16蛋白表达对头颈部鳞状细胞癌药物诱导病理形态变化影响的回顾性分析

V.I. Stolyarov¹, Yu.S. Agakina^{1,2}, S.I. Samoilova¹, N.S. Sukortseva¹, I.V. Reshetov^{1,2}

¹Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Department of Oncology with Reconstructive and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBI FRCC of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Stolyarov Vladimir Igorevich – e-mail: vladimir_stolyarov1@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.2.31–37

Treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck represents one of the most significant challenges in modern oncology. These tumors require coordinated multidisciplinary work of highly qualified specialists and cutting-edge technologies to achieve a positive outcome.

In recent years, it has become clear that head and neck tumors can be divided into two large etiological groups: tumors associated with the human papillomavirus (HPV) infection and tumors with a “classic” etiology associated with smoking, age, alcohol consumption, and other oncogenic factors. A tumor is considered HPV-associated if the expression of p16 is determined in the tumor tissue. According to available data, HPV-associated tumors are more sensitive to systemic treatment and have a more favorable prognosis.

Aim. To assess the impact of p16 expression on drug-induced pathomorphosis (DIP) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and their impact on relapse-free (RFS) and overall survival (OS).

Material and methods. The study included 45 patients with HNSCC who underwent complex treatment in the Department of Combined Treatment Methods at the University Clinical Hospital No. 1 of the Sechenov First Moscow State Medical University from 2016 to 2018. The expression of p16 was assessed by IHC, the grade of drug-induced pathomorphosis was assessed using the G.A. Lavnikova scale. All patients underwent induction chemotherapy according to the TPF scheme (docetaxel+cisplatin+5-fluorouracil) and, depending on the clinical stage, either surgical treatment followed by radiation therapy or radiation therapy alone.

Results. For high-grade DIP, median RFS reached 30.2 months (95% CI 25.5–34.9), and for low-grade DIP, median RFS was 17.3 months (95% CI 10.1–24.5), $p=0.007$. Three-year OS was also assessed for low-grade (I–II) and high-grade (III–IV) DIP. For grade I–II DIP, 3-y OS was 51%, the mean survival time was 24.6 ± 3.1 months (95% CI 18.4–30.8), for grade III–IV DIP, 3-y OS was 82%, the mean time was 31.7 ± 2.0 months (95% CI 27.7–35.8), $p=0.051$. For p16+ tumors, three-year OS was 83%, the mean survival time was 32.0 ± 1.9 months (95% CI 28.2–35.9), for p16- tumors, OS was 53%, the mean survival time was 25.1 ± 2.8 months (95% CI 19.6–30.6), $p=0.038$. Expression of p16 correlated with the tumor DIP grade ($p=0.043$). Out of 20 patients with grade IV DIP, 14 (73.7%) had p16+ status.

Conclusions. Expression of p16 is a predictor of pathologic complete response to systemic treatment and a high-grade drug-induced pathomorphosis, which are associated with a better prognosis.

Ключевые слова: head and neck squamous cell carcinoma, human papillomavirus, HPV-associated cancer, drug-induced pathomorphosis, TPF protocol

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

Funding. There was no funding for this study

For citation: Stolyarov V.I., Agakina Yu.S., Samoilova S.I., Sukortseva N.S., Reshetov I.V. Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(2):31–37

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) является одним из самых значимых вызовов для современной онкологии. Данные опухоли требуют координированной мультидисциплинарной работы высококвалифицированных специалистов и применения новейших технологий для достижения положительного результата. В последние годы стало очевидно, что опухоли головы и шеи делятся на две больших этиологических группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами. Если в ткани опухоли определяется экспрессия маркера p16, то в настоящий момент принято считать данную опухоль ВПЧ-ассоциированной. По имеющимся данным, ВПЧ-ассоциированные опухоли более чувствительны к системному лечению и имеют более благоприятный прогноз.

Цель. Оценить влияние экспрессии p16 на лекарственный патоморфоз (ЛП) при ПРГШ и их влияние на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ).

Материал и методы. В исследование были включены 45 пациентов с ПРГШ, прошедших комплексное лечение в отделении комбинированных методов лечения на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2016 по 2018 г. Экспрессия p16 была оценена с помощью иммуногистохимического исследования, уровень лекарственного патоморфоза оценивался по шкале Г.А. Лавниковой. Всем пациентам была проведена индукционная химиотерапия по схеме TPF (доцетаксел+цисплатин+5-фторурацил) и в зависимости от клинической стадии оперативное лечение с последующей лучевой терапией (ЛТ) или только ЛТ.

Результаты. При высокой степени ЛП медиана БРВ составила 30,2 месяца (95% ДИ 25,5–34,9), а для низкой степени ЛП медиана составила 17,3 месяца (95% ДИ 10,1–24,5), $p=0,007$. Трехлетняя ОВ была также оценена в зависимости от низкой (I–II) и высокой степени (III–IV) ЛП. Для I–II ст. ОВ составила 51%, средний срок – $24,6 \pm 3,1$ месяца (95% ДИ 18,4–30,8), для III–IV ст. ОВ составила 82%, средний срок – $31,7 \pm 2,0$ месяца (95% ДИ 27,7–35,8), $p=0,051$. При p16+ трехлетняя ОВ составила 83%, средний срок – $32,0 \pm 1,9$ месяца (95% ДИ 28,2–35,9), при p16- ОВ составила 53%, средний срок – $25,1 \pm 2,8$ месяца (95% ДИ 19,6–30,6), $p=0,038$. Экспрессия p16 и ЛП опухоли статистически значимо связаны ($p=0,043$). Таким образом, из 20 пациентов с ЛП IV ст., 14 (73,7%) имели p16+ статус.

Выводы. Экспрессия p16, является предиктором успешного ответа опухоли на системное лечение и высокой степени ЛП, что обуславливает лучший прогноз.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, вирус папилломы человека, ВПЧ-ассоциированный рак, лекарственный патоморфоз, схема TPF

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Столяров В.И., Агакина Ю.С., Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Решетов И.В. Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(2):31–37

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

头颈部鳞状细胞癌的治疗是现代肿瘤学中最重大的挑战之一。这些肿瘤需要高素质专家和尖端技术的多学科协调工作才能取得积极成果。

近年来，很明显，头颈部肿瘤可分为两大病因组：与人乳头瘤病毒（HPV）感染相关的肿瘤和与吸烟、年龄、饮酒和其他致癌因素相关的“经典”病因的肿瘤。如果在肿瘤组织中检测到p16的表达，则认为肿瘤与HPV相关。根据现有数据，HPV相关肿瘤对全身治疗更敏感，预后更有利。

目标: 评估p16表达对头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 药物诱导病理形态发生 (DIP) 的影响及其对无复发 (RFS) 和总生存期 (OS) 的影响。

材料和方法: 该研究包括45名HNSCC患者, 他们于2016年至2018年在谢切诺夫第一莫斯科国立医科大学第一大学临床医院综合治疗方法科接受了复杂治疗。通过IHC评估p16的表达, 使用G.A.Lavnikova量表评估药物诱导的病理形态分级。所有患者均根据TPF方案 (多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶) 进行诱导化疗, 并根据临床分期, 先手术后放疗或单独放疗。

结果: 对于高级别DIP, 中位RFS达到30.2个月 (95%CI 25.5–34.9), 而对于低级别DIP而言, 中位RF为17.3个月 (95%CI 10.1–24.5), $p=0.007$ 。还评估了三年OS的低级别 (I–II) 和高级别 (III–IV) DIP。对于I–II级DIP, 3- y OS为51%, 平均生存时间为 24.6 ± 3.1 个月 (95%CI 18.4–30.8), 对于III–IV级DIP而言, 3- y OS为82%, 平均时间为 31.7 ± 2.0 个月 (95%CI 27.7–35.8), $p=0.051$ 。对于p16+肿瘤, 三年OS为83%, 平均生存时间为 32.0 ± 1.9 个月 (95%CI 28.2–35.9), 对于p16-肿瘤, OS为53%, 平均生存期为 25.1 ± 2.8 个月 (95%CI 19.6–30.6), $p=0.038$ 。p16的表达与肿瘤DIP分级相关 ($p=0.043$)。在20名IV级DIP患者中, 有14名 (73.7%) 具有p16+状态。

结论: p16的表达是对全身治疗的病理完全反应和高级药物诱导的病理形态的预测因子, 这与更好的预后有关。

关键词: head and neck squamous cell carcinoma, human papillomavirus, HPV-associated cancer, drug-induced pathomorphosis, TPF protocol

利益冲突。作者没有利益冲突需要声明。

基金这项研究没有资金。

引用: **Stolyarov V.I., Agakina Yu.S., SamoiloVA S.I., Sukortseva N.S., Reshetov I.V. Retrospective analysis of the impact of p16 protein expression on drug-induced pathomorphosis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(2):31–37**

作者负责所提供数据的独创性, 以及发布说明性材料的可能性——表格、图纸、患者照片。

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает 7-е место в мире по распространенности, зарегистрировано около 700 тыс. случаев за 2018 г. [1]. Считается, что опухоли данной локализации тяжело поддаются радикальному и консервативному лечению, что подтверждается невысокими цифрами 5-летней выживаемости в 61%, 49, 41 и 25% для плоскоклеточного рака гортани, ротовой полости, носоглотки и ротоглотки соответственно [2].

Однако в последние годы стало очевидно, что данные опухоли делятся на 2 большие этиологические группы: на опухоли, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и опухоли, имеющие «классическую» этиологию, ассоциированную с курением, возрастом, употреблением алкоголя и другими онкогенными факторами [3]. Канцерогенез папиллома-ассоциированных опухолей связан с экспрессией вирусных белков E6 и E7, которые инактивируют гены онкосупрессоры p53 и Rb [4].

Первые убедительные данные о том, что выживаемость у пациентов с ВПЧ+ опухолями ротоглотки достоверно отличается от ВПЧ- появились в 2010 г. [5]. В ходе ретроспективного анализа у пациентов с ВПЧ+ опухолями 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 82,4%, а у пациентов с ВПЧ- – 57,1%. Также у пациентов с ВПЧ+ опухолями был отмечен значительно лучший локорегиональный контроль. Показатель 3-летнего локорегионального рецидива для ВПЧ+ опухолей составил – 13,6%, а у ВПЧ- опухолей – 35,1%.

В дальнейшем накопление данных о различном прогнозе и исходах в данных группах пациентов [6, 7] привело к пересмотру стадирования p16 положительного плоскоклеточного рака ротоглотки в 8-й версии издания AJCC TNM Cancer Staging [8].

Определение экспрессии p16, по данным иммуногистохимии, признано достаточным исследованием для определения ВПЧ-ассоциированной природы опухоли с чувствительностью и специфичностью 94 и 90% соответственно. Однако «золотым стандартом» является определение экспрессии p16 одновременно с ПЦР (полимеразная цепная реакция)-тестированием на ДНК папилломавируса, т.к. некоторые опухоли могут экспрессировать p16, не будучи инфицированными папилломавирусом. Для двойного метода чувствительность и специфичность составляет 93 и 96% соответственно [9, 10].

В большинстве западных клинических рекомендаций указывается на необходимость исследования p16 статуса при опухолях ротоглотки или ПРГШ неизвестной первичной локализации [11, 12]. Однако в отечественных клинических рекомендациях RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) говорится о необходимости определения p16 в опухолях полости рта, ротоглотки и гортаноглотки [13], а в рекомендациях АОР (Ассоциация онкологов России) определение статуса p16 обозначается только для опухолей ротоглотки [14].

Цель работы: доказать, что p16 положительный ПРГШ всех локализаций лучше отвечает на системное лечение, что проявляется более высокой степенью лекарственного патоморфоза (ЛП) опухоли, что связано с более длительной безрецидивной (БРВ) и ОВ.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены 45 пациентов, прошедших комплексное лечение в отделении комбинированных методов лечения на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2016 по 2018 г. Экспрессия p16 была оценена с помощью иммуногистохими-

ческого метода при гистологической верификации диагноза, оценку ЛП неоадьювантного лечения производили по шкале Г.А. Лавниковой, для оценки использовался операционный материал. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Оценка выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи таблиц сопряженности и точного критерия Фишера.

Критериями включения пациентов в анализ являлись: гистологически подтвержденный ПРГШ, отсутствие предшествующего противоопухолевого лечения в другом медицинском центре, наличие данных иммуногистохимии об экспрессии p16. Стадирование опухолей проводилось по 7-й версии AJCC TNM Cancer Staging. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты получали комбинированное противоопухолевое лечение, согласно стадии заболевания. Пятнадцать пациентов получили 2–3 курса индукционной полихимиотерапии по протоколу TPF (доцетаксел 75 мг/м² в 1 день, цисплатин 75 мг/м² в 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 96-часовая инфузия, длина цикла 21 день), а затем – оперативное лечение, 23 пациента получили 2–3 курса индукционной полихимиотерапии TPF с последующим оперативным этапом и адьювантной химиотерапией (ХТ) в виде 2–3 курсов TPF, 7 пациентов получили 2–3 курса TPF с последующей лучевой терапией (ЛТ) в объеме 70 Гр.

Результаты

В анализ степени ЛП вошли только пациенты, получившие оперативное лечение. Было установлено, что пациенты с p16+ опухолями достоверно чаще достигают IV уровня ЛП, точный критерий Фишера составил $p=0,043$. Так, из 19 пациентов с p16+ опухолями у 3 (15,8%) была I степень ЛП, у 2 (10,5%) – II степень ЛП, у 14 (73,7%) – IV степень ЛП. В группе с p16- опухолями реже наблюдался полный ЛП, так, из 18 пациентов у 3 (16,7%) была I степень ЛП, у 6 (33,3%) – II степень ЛП, у 3 (16,7%) – III степень ЛП, у 6 (33,3%) – IV степень ЛП. Данные результаты представлены в табл. 2.

В зависимости от высокой III–IV или низкой (I–II) степени ЛП были проанализированы показатели БРВ. Так, для высокой степени ЛП медиана 3-летней БРВ составила 30,2 месяца (95% доверительный интервал – ДИ 25,5–34,9), а для низкой степени

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики исследуемых групп
Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study groups

Параметры <i>Parameters</i>	p16+ (n=24)	p16- (n=21)
Возраст, Ме [IQR] <i>Age, Me [IQR]</i>	55 [48–63]	58 [52–65]
Мужчины, n (%) <i>Males, n (%)</i>	11 (46)	14 (67)
Женщины, n (%) <i>Females, n (%)</i>	13 (54)	7 (33)
Стадия I, n (%) <i>Stage I, n (%)</i>	0	3 (14)
Стадия II, n (%) <i>Stage II, n (%)</i>	5 (21)	5 (24)
Стадия III, n (%) <i>Stage III, n (%)</i>	11 (46)	8 (38)
Стадия IV, n (%) <i>Stage IV, n (%)</i>	8 (33)	5 (24)
Полость рта, n (%) <i>Oral cavity, n (%)</i>	9 (37,5)	14 (67)
Ротоглотка, n (%) <i>Oropharynx, n (%)</i>	11 (46)	5 (24)
Гортаноглотка, n (%) <i>Hypopharynx, n (%)</i>	3 (12,5)	2 (9%)
Гортань, n (%) <i>Larynx, n (%)</i>	1 (4%)	0

ЛП медиана составила 17,3 месяца (95% ДИ 10,1–24,5; $p=0,007$). Высокая степень ЛП значимо влияет на продолжительность БРВ (отношение рисков – ОР=0,53, 95% ДИ 0,34–0,82; $p=0,05$). Данные представлены на рис. 1А.

Трехлетняя ОВ также была рассчитана в зависимости от степени ЛП. Для высокой степени ЛП 3-летняя ОВ составила 82%, медиана – 31,7 месяца (95% ДИ 27,7–35,8), для низкой степени ЛП ОВ составила 51%, медиана – 24,6 месяца (95% ДИ 18,4–30,8; $p=0,051$). Высокая степень ЛП также значимо влияет на продолжительность ОВ (ОР=0,55, 95% ДИ 0,33–0,92; $p=0,024$). Данные представлены на рис. 1Б.

Произведен анализ данных БРВ и 3-летней ОВ в зависимости от экспрессии p16. Для пациентов с p16+ опухолями медиана БРВ составила 31,0 месяца (95% ДИ 26,5–35,5), а для пациентов с p16- опухолями – 18,8 месяца (95% ДИ 12,4–25,3; $p=0,003$). Экспрессия p16 достоверно влияет на продолжительность БРВ (ОР=0,20, 95% ДИ 0,06–0,64; $p=0,007$). Данные представлены на рис. 1В.

Трехлетняя ОВ у пациентов с p16+ опухолями составила 83%, медиана – 32,0 месяца (95% ДИ 28,2–35,9), у пациентов с p16- опухолями – 53%, медиана – 25,1 месяца (95% ДИ 19,6–30,6;

Таблица 2. Распределение степеней ЛП в зависимости от p16 статуса
Table 2. Distribution of DIP grades depending on the p16 expression status

Степень ЛП <i>DIP grade</i>	p16+ (n=19)	p16- (n=18)	P-value, Точный критерий Фишера <i>P-value, Fisher's exact test</i>
I степень, n (%) <i>Grade I, n (%)</i>	3 (15,8)	3 (16,7)	p=0,043
II степень, n (%) <i>Grade II, n (%)</i>	2 (10,5)	6 (33,3)	
III степень, n (%) <i>Grade III, n (%)</i>	0	3 (16,7)	
IV степень, n (%) <i>Grade IV, n (%)</i>	14 (73,7)	6 (33,3)	

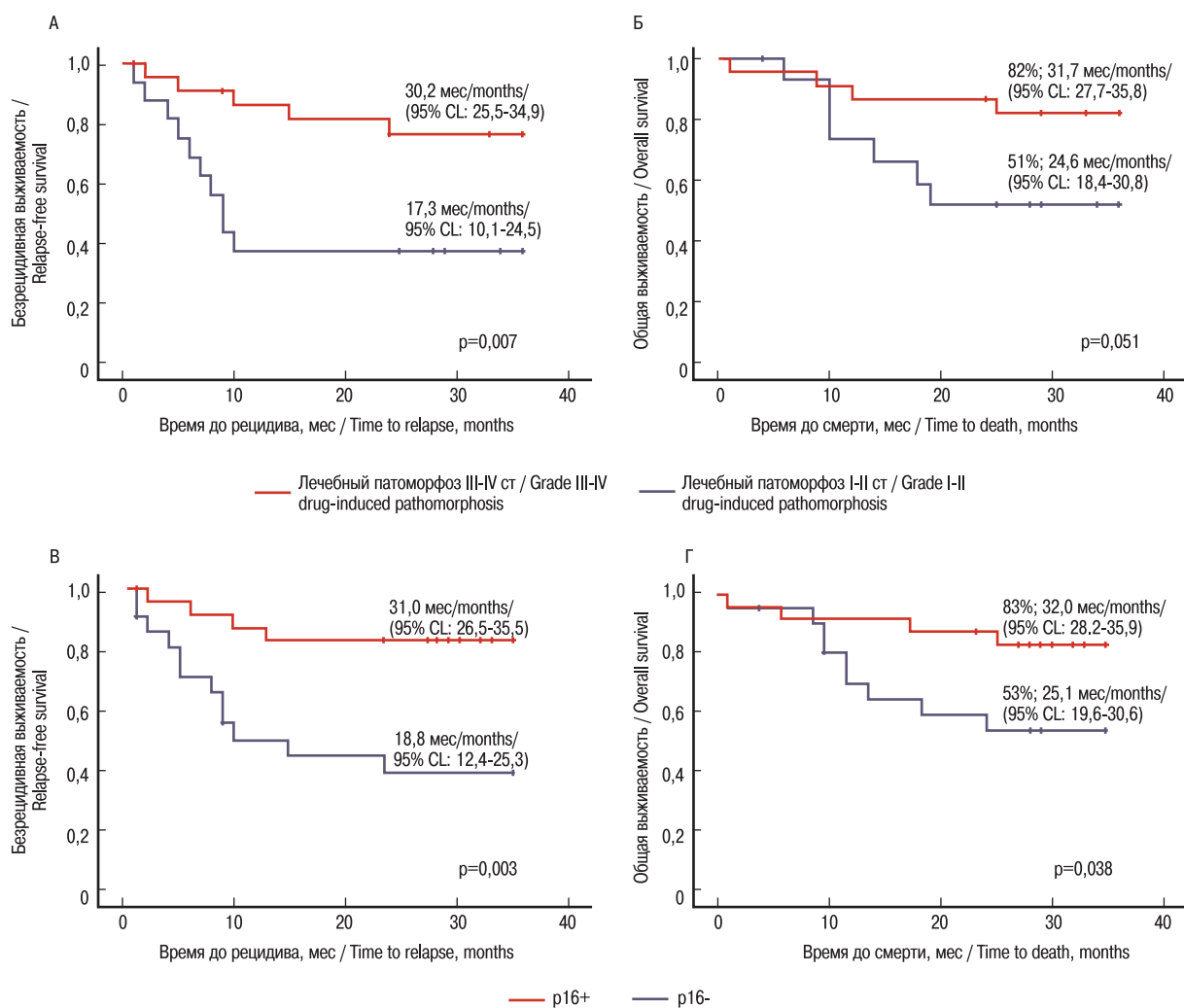


Рис. Кривые выживаемости Каплана–Майера

А – БРВ в зависимости от степени ЛП, Б – 3-летняя ОВ в зависимости от ЛП, В – БРВ в зависимости от статуса p16, Г – 3-летняя ОВ в зависимости от статуса p16.

Fig. Kaplan-Meier survival curves.

A – RFS as a function of DIP, B – 3-year OS as a function of DIP, C – RFS as a function of p16 status, D – 3-year OS as a function of p16 status.

$p=0,038$). Влияние экспрессии p16 на ОВ стремится к значимому ($OR=0,30$, 95% ДИ 0,09–1,01; $p=0,051$). Данные представлены на рис. 1Г.

Обсуждение

В нашей работе наглядно показана связь между p16 статусом и чувствительностью опухоли к системному лечению и, как следствие, большей продолжительностью БРВ и ОВ. Таким образом, экспрессия p16 является прогностическим маркером течения ПРГШ.

В настоящее время p16 наиболее часто используется в прогностировании плоскоклеточного рака ротоглотки. Однако в нашей работе для анализа были взяты все доступные локализации головы и шеи, включая полость рта, гортаноглотку и один случай рака гортани. Полученные результаты говорят в пользу того, что экспрессия p16 может использоваться для всех локализаций ПРГШ, исключая носоглотку, а не ограничиваться ротоглоткой. Необходимы дальнейшие исследования

для определения прогностической значимости p16 в опухолях полости рта и гортаноглотки.

Ограничениями данной работы является небольшой размер выборки, ретроспективный характер работы, объединенный анализ всех клинических стадий и локализаций, а также использование только данных иммуногистохимии, без применения ПЦР-теста для определения ДНК папилломавируса.

Более благоприятный прогноз при p16 положительном плоскоклеточном раке ротоглотки вызвал повышенный интерес в мировом сообществе к изучению де-эскалации лечения пациентов данной группы. Предлагаются различные концепции по деинтенсификации лечения у данных пациентов, включающие в себя уменьшение доз или замену цитостатиков, стратификацию пациентов по клинико-патоморфологическому ответу после индукционной ХТ, модификацию адьювантной терапии, оценку генетических мутаций, а также новые менее инвазивные хирургические техники [15].

На данный момент ключевыми являются рандомизированные исследования III фазы RTOG 1016 [16] и De-ESCALaTe [17]. В этих

работах у пациентов с местно-распространенным, неоперабельным раком ротоглотки p16+, стандартная химиолучевая терапия с применением цисплатина сравнивалась с биолучевой терапией с цетуксимабом. В обоих исследованиях были получены отрицательные результаты, замена цисплатина на цетуксимаб привела к ухудшению локорегионального контроля, уменьшению БРВ и ОВ. Также ожидался более благоприятный профиль токсичности у цетуксимаба, однако разница получилась не столь выраженной, чтобы жертвовать онкологическими результатами. Меньшая эффективность цетуксимаба может быть связана с распространенной резистентностью к EGFR-ингибиторам у ВПЧ+ опухолей, что может быть связано с мутациями EGFR каскада (наличие активирующей мутации PIK3CA, инактивирующей мутации PTEN) [3].

Интересными представляются результаты рандомизированного исследования II фазы ECOG 3311 [18]. В рамках данной работы был исследован подход по стратификации адьювантного лечения операбельного плоскоклеточного рака ротоглотки p16+ стадии III–IVa (TNM 7), основываясь на оценке риска по патологоанатомическим данным. Всем пациентам (n=353) первично была проведена трансоральная операция, далее пациенты были разделены на 4 рукава. Рукав А (n=37) составили пациенты низкого риска (чистые края резекции, поражение не более 1 лимфоузла и отсутствие экстранодальной инвазии (ЭНИ), которым не проводилось адьювантное лечение, только наблюдение. Пациенты промежуточного риска (поражение 2–4 лимфоузлов, ЭНИ≤1 мм) были случайным образом распределены по рукавам В (n=102) и С (n=104), которые получили в качестве адьювантного лечения 50 и 60 Гр ЛТ соответственно. Рукав D (n=113) составили пациенты высокого риска (позитивные края резекции или более 4 пораженных лимфоузлов, или ЭНИ>1 мм), которым была проведена химиолучевая терапия (60–66 Гр+цисплатин 40 мг/м²). Двухлетняя БРВ составила 96,9%, 94,9, 96 и 90,7% для рукавов А, В, С и D соответственно. Авторы работы сделали заключение о приемлемости сниженной дозы ЛТ и необходимости дальнейших исследований, в частности сравнения трансоральной хирургии+50 Гр с оптимальным нехирургическим лечением в исследовании III фазы.

К 2026 г. ожидаются результаты рандомизированного исследования III фазы – RATHOS (NCT02215265). Дизайн данного исследования схож с вышеупомянутым ECOG 3311: 1100 пациентов будут стратифицированы на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Группа низкого риска не получит адьювантного лечения после хирургического вмешательства, средний риск будет рандомизирован между ЛТ в 50 и 60 Гр, а пациенты высокого риска будут рандомизированы между ЛТ 60 Гр и химиолучевой терапией 60 Гр+цисплатин 40 мг/м² еженедельно или 100 мг/м² в первую и четвертую недели.

В небольшом исследовании ROC30 проведенном Nadeem Riaz и соавт. [19], был представлен технологически новый подход к возможной стратификации пациентов. У 19 пациентов с операбельным папиллома-ассоциированным раком ротоглотки с чистыми краями резекции была оценена степень гипоксии в тканях опухоли с помощью ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) с использованием фтормизонидозола меченных фтором-18. У 15 пациентов не наблюдалась гипоксия в тканях опухоли, таким образом, данные пациенту были отнесены к группе низкого риска, и они получили только 30 Гр адьювантной ЛТ вместо стандартных 60–70 Гр. Полный патологический ответ наблюдался у 11 из 15 пациентов, 2-летний локорегиональный контроль и ОВ составили 94,4 и 94,7% соответственно.

В ноябре 2021 г. были представлены долгосрочные результаты исследования II фазы MC1273 [20]. В данной работе пациентам с плоскоклеточным раком ротоглотки p16≥T3, ≥N2 и историей курения меньше 10 пачка-лет была проведена операция с шейной лимфодиссекцией, а пациентам с чистыми краями резекции была проведена адьювантная химиолучевая терапия в объеме 30 Гр+доцетаксел 15 мг/м² в 1 и 8 дни (n=37). Большим с подтвержденной ЭНИ была дополнительно проведена ЛТ на область лимфоузлов дозой до 36 Гр (n=43). Первичной конечной точкой являлся уровень 2-летнего локорегионального контроля, который составил 95%. Двухлетняя БРВ составила 89%. После того как медиана наблюдения достигла 52 месяцев, авторы сообщили результаты долгосрочной токсичности. Токсичность 2-го уровня или выше, через 2, 3 и 5 лет наблюдалась у 6,7%, 6,8, и 5,0% пациентов соответственно.

Выводы

Положительная экспрессия p16 является благоприятным фактором прогноза ПРГШ. У пациентов отмечен более высокий уровень ЛП после индукционной ХТ и значительно более продолжительные сроки БРВ и ОВ. Тем не менее варианты де-эскалации терапии по-прежнему являются предметом клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Gatta G., Capocaccia R., Botta L., et al. *Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet – a population-based study*. *Lancet. Oncol.* 2017;18(8):1022–39. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X.
3. Hayes D.N., Van Waes C., Seiwert T.Y. *Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors*. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(29):3227–34. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.1086.
4. Ottria L., Candotto V., Cura F., et al. *HPV acting on E-cadherin, p53 and p16: literature review*. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32(2 Suppl. 1):73–9.
5. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. Doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
6. Sedghizadeh P.P., Billington W.D., Paxton D., et al. *Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis*. *Oral Oncol.* 2016;54:15–27. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
7. Wang M.B., Liu I.Y., Gornbein J.A., Nguyen C.T. *HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis*. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J. Am. Acad. Otolaryngol--Head Neck Surg.* 2015;153(5):758–69. Doi: 10.1177/0194599815592157.
8. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging*. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(2):93–9. Doi: 10.3322/caac.21388.
9. Prigge E.S., Arbyn M., Doeberitz M. von K., Reuschenbach M. *Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis*. *Int. J. Cancer.* 2017;140(5):1186–98. Doi: https://doi.org/10.1002/ijc.30516.
10. Wang H., Zhang Y., Bai W., et al. *Feasibility of Immunohistochemical p16 Staining in the Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Patients With*

- Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Oncol. 2020;10. Doi: 10.3389/fonc.2020.524928.*
11. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W., et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. 2020;31(11):1462–75. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.*
 12. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancer (version 12.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
 13. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malik. Tumours. 2021;11:16. [Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Malig. Tumours. 2021;11:16 (In Russ.)].*
 14. Клинические рекомендации Общероссийского национального союза «Ассоциации Онкологов России» и Общероссийской общественной организации «Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи» «Рак ротоглотки». 2019.12.20. [Clinical practice guidelines of the All-Russian National Union Association of Oncologists of Russia and the All-Russian Public Organization Russian Society of Specialists in Head and Neck Tumors “Oropharyngeal Cancer”. 2019.12.20 (In Russ)].
 15. Rosenberg A.J., Vokes E.E. Optimizing Treatment De-Escalation in Head and Neck Cancer: Current and Future Perspectives. *Oncologist. 2021;26(1):40–8. Doi: 10.1634/theoncologist.2020-0303.*
 16. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J., et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet. 2019;393(10166):40–50. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X.*
 17. Mehanna H., Robinson M., Hartley A., et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet. Lond Engl. 2019;393(10166):51–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.*
 18. Ferris R.L., Flamand Y., Weinstein G.S., et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J. Clin. Oncol. Off J. Am. Soc. Clin. Oncol. [Published on-line October 26]. 2021;JCO2101752. Doi: 10.1200/JCO.21.01752.*
 19. Riaz N., Sherman E., Pei X., et al. Precision Radiotherapy: Reduction in Radiation for Oropharyngeal Cancer in the 30 ROC Trial. *J. Natl. Cancer Inst. 2021;113(6):742–51. Doi: 10.1093/jnci/djaa184.*
 20. Ma D.J., Price K., Eric M.J., et al. Long-Term Results for MC1273, A Phase II Evaluation of De-Escalated Adjuvant Radiation Therapy for Human Papillomavirus Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV+ OPSCC). *Int. J. Radiat. Oncol. 2021;111(Suppl. 3):S61. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.155.*

Поступила 01.02.2022

Получены положительные отзывы 20.10.22

Принята в печать 20.11.22

Received 01.02.2022

Positive reviews received 20.10.22

Accepted 20.11.22

Информация об авторах:

Столяров Владимир Игоревич – студент 6-го курса Международной Школы «Медицины Будущего» ПМГМУ им. Сеченова. Адрес: Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: vladimir_stolyarov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1032-3818.

Агакина Юлия Сергеевна – заведующая онкологическим отделением противоопухолевой терапии Клиника онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии Первого московского государственного университета им. И.М. Сеченова. Адрес: 119146 Москва, Большая Пироговская ул., 6, стр. 1, ассистент кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: Москва, Волоколамское ш., 91; e-mail: y.agakina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3556-2703.

Самойлова Светлана Ивановна – к.м.н., врач патологоанатомического отделения УКБ №1, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119146 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2746-8554.

Сукорцева Наталья Сергеевна – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения УКБ 1. Адрес: 119146 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: sukorceva.natalya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии ФГБУ ФНКЦ Академия постдипломного образования ФМБА России. Адрес: 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Information about authors:

Vladimir Igorevich Stolyarov – 6th year Medical Student, International School «Medicine of the Future» FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; e-mail: vladimir_stolyarov1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1032-3818.

Yulia Sergeevna Agakina – Head of the Oncology Department of Anticancer Therapies, Clinic of Oncology, Reconstructive Plastic Surgery, and Radiology of the Sechenov First Moscow State University (Sechenov University); Assistant of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Federal State Budgetary Institution Academy of Postgraduate Education, FRCC of the FMBA of Russia. Address: 125371 Moscow, 91 Volokolamskoye highway; e-mail: y.agakina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3556-2703.

Svetlana Ivanovna Samoilova – Candidate of Medical Sciences, Pathologist of the Pathology Department of Clinical Hospital No.1, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State University (Sechenov University). Address: Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6; e-mail: sv_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2746-8554.

Natalya Sergeevna Sukortseva – Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, UCH No. 1; Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, FMSMU n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University). Address: 119991 Moscow, 8 Trubetskaya street; e-mail: sukorceva.natalya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Igor Vladimirovich Reshetov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education under FSBI FRCC of FMBA of Russia. Address: 119991 Moscow, Trubetskaya street 8,2; e-mail: ivreshetov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.