

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-267-274>

Диагностика и лечение рака ротоглотки в реальной клинической практике в Республике Башкортостан: анализ за 2020 год

Ш.И. Мусин^{1,2,*}, А.В. Султанбаев¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Л.К. Закирова¹, Ф.Ф. Муфазалов¹, И.А. Шарифгалиев¹, А.Ф. Насретдинов¹, С.В. Осокин¹, Н.А. Шарафутдинова¹, В.В. Ильин¹, Д.О. Липатов², М.В. Султанбаев², К.Е. Тимин³

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Городская больница № 1, Россия, Республика Башкортостан, Октябрьский

* **Контакты:** Мусин Шамиль Исмагилович, e-mail: Musin_shamil@mail.ru

Аннотация

Введение. Современная тенденция роста заболеваемости раком ротоглотки обусловлена ростом ВПЧ-ассоциированной формы рака ротоглотки. Структура данной заболеваемости имеет территориальные особенности. **Цель исследования.** Провести анализ диагностики и лечения рака ротоглотки в Республике Башкортостан за 2020 год. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения пациентов с диагнозом «рак ротоглотки» за 2020 год. Данный диагноз был установлен 79 пациентам. Доля пациентов мужского пола составила 84,8 % (67/79), женского пола — 15,2 % (12/79). Средний возраст пациентов — 59,1 года. Первичная опухоль локализовалась на боковой стенке ротоглотки в 37,8 % (30/79), в области корня языка — 24,1 % (19/79), в области миндалин — 17,7 % (14/79), мягкого неба — 16,5 % (13/79), на задней стенке ротоглотки — 3,8 % (3/79) случаев. **Результаты.** При анализе морфологических форм опухоли в 92,4 % (73/79) случаев это плоскоклеточный рак (ПКР) различной степени дифференцировки, в 6,3 % (5/79) — аденокарциномы из малых слюнных желез, в 1,2 % (1/79) — саркома. Из 73 пациентов с ПКР ротоглотки иммуногистохимическое исследование на белок p16 было выполнено 57,5 % (42/73) пациентов, 42,5 % (31/73) пациентов не проведено. У 42 пациентов по данным суррогатного маркера ВПЧ-ассоциации получены следующие результаты: p16-положительный результат у 23,8 % (10/42), p16-отрицательный результат у 76,2 % (32/42). Распределение по стадиям в соответствии TNM-7: 1-я стадия — 11,4 % (9/79), 2-я стадия — 17,7 % (14/79), 3-я стадия — 36,7 % (29/79), 4-я стадия — 46,8 % (37/79). Распределение по стадиям в соответствии TNM-8 (пациентам, которым выполнено исследование ИГХ на p16): 1-я стадия — 11,9 % (5/42), 2-я стадия — 23,8 % (10/42), 3-я стадия — 19 % (8/42), 4-я стадия — 45,2 % (19/42). За 2020 год радикальное лечение проведено 72 % (57/79), паллиативное лечение — 10,1 % (8/79), симптоматическая терапия — 15,2 % (12/79), от лечения отказались 2,5 % (2/79) пациентов. **Обсуждение.** Основным радикальным методом лечения пациентов с раком ротоглотки была лучевая терапия в различных вариантах — 69,2 % (45/65) случаев. Хирургическое лечение проведено только 18,5 % (12/65) пациентов, из них 58,3 % (7/12) проведена послеоперационная лучевая терапия. **Заключение.** Определение ВПЧ-статуса было выполнено у 57,5 % (42/73), и у 23,8 % (10/42) пациентов выявлены суррогатные маркеры ВПЧ-ассоциации. 69,2 % (45/65) пациентов в качестве основного радикального лечения была проведена лучевая терапия в различных вариантах. 18,5 % (12/65) пациентов было проведено хирургическое лечение, из них 58,3 % (7/12) проведена послеоперационная лучевая терапия.

Ключевые слова: рак ротоглотки, папилломавирус человека, ВПЧ-ассоциации, p16, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, саркома, лечебно-диагностическая тактика, иммуногистохимия

Для цитирования: Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Закирова Л.К., Муфазалов Ф.Ф., Шарифгалиев И.А., Насретдинов А.Ф., Осокин С.В., Шарафутдинова Н.А., Ильин В.В., Липатов Д.О., Султанбаев М.В., Тимин К.Е. Диагностика и лечение рака ротоглотки в реальной клинической практике в Республике Башкортостан: анализ за 2020 год. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(4):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-267-274>

Мусин Шамиль Исмагилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995.

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Закирова Ляля Камилевна — к.м.н., организационно-методический отдел, orcid.org/0000-0002-4706-5923

Муфазалов Фагим Фанисович — д.м.н., отдел радиационной онкологии, orcid.org/0000-0003-3450-2642

Шарифгалиев Ильдар Асхадуллович — патолого-анатомическое отделение, orcid.org/0000-0002-8334-4639

Насретдинов Айнура Фанутович — амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0001-8340-7962

Осокин Сергей Викторович — хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-4639-962X

Шарафутдинова Наталья Анатольевна — хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0002-9174-4026

Ильин Василий Владимирович — хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1334-5887

Липатов Данила Олегович — orcid.org/0000-0002-3193-9008

Султанбаев Михаил Валерьевич — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-2222-4940

Тимин Константин Евгеньевич — центр амбулаторной онкологической помощи, orcid.org/0000-0001-9630-1972

Oropharyngeal cancer diagnosis and treatment in actual clinical practice in the Republic of Bashkortostan: analysis for 2020

Shamil I. Musin — *Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-1185-977X*

Alexander V. Sultanbaev — *Cand. Sci. (Med.), Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-0996-5995*

Konstantin V. Menshikov — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779*

Lyalya K. Zakirova — *Cand. Sci. (Med.), Organizational and Methodological Unit, orcid.org/0000-0002-4706-5923*

Fagim F. Mufazalov — *Dr. Sci. (Med.), Radiation Oncology Unit, orcid.org/0000-0003-3450-2642*

Ildar A. Sharifgaliev — *Anatomical Pathology Unit, orcid.org/0000-0002-8334-4639*

Ainur F. Nasretdinov — *Outpatient Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0001-8340-7962*

Sergei V. Osokin — *Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-4639-962X*

Nataliya A. Sharafutdinova — *Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0002-9174-4026*

Vasilii V. Ilyin — *Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-1334-5887*

Danila O. Lipatov — <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Mikhail V. Sultanbaev — *Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-2222-4940*

Konstantin E. Timin — *Outpatient Oncological Care Center, orcid.org/0000-0001-9630-1972*

Shamil I. Musin^{1,2,}, Alexander V. Sultanbaev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Lyalya K. Zakirova¹, Fagim F. Mufazalov¹, Ildar A. Sharifgaliev¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Sergei V. Osokin¹, Nataliya A. Sharafutdinova¹, Vasilii V. Ilyin¹, Danila O. Lipatov², Mikhail V. Sultanbaev¹, Konstantin E. Timin³*

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³City Hospital No. 1, Oktyabrsky, Russian Federation

*Correspondence to: Shamil I. Musin, e-mail: Musin_shamil@mail.ru

Abstract

Introduction. The growing incidence of oropharyngeal cancer is driven by an increase in frequency of HPV-associated oropharyngeal cancer. The morbidity pattern of oropharyngeal cancer is area-specific. **Aim.** To analyze the oropharyngeal cancer diagnosis and treatment in the Republic of Bashkortostan for 2020. **Materials and methods.** The authors carried out a 2020 retrospective analysis of the diagnosis and treatment results of patients with oropharyngeal cancer. 79 patients were identified with this diagnosis. 84.8% (67/79) among them were males and 15.2% females (12/79). The mean age of the patients was 59.1 years. The site of primary tumor was on the oropharynx lateral wall in 37.8% cases (30/79), in the tongue root area — 24.1% (19/79), in the tonsils area — 17.7% (14/79), on the soft palate — 16.5% (13/79), on the oropharynx posterior wall — 3.8% (3/79). **Results.** Examination of tumor morphological types revealed squamous cell carcinoma (SCC) with various degrees of differentiation in 92.4% cases (73/79), adenocarcinoma of minor salivary gland — in 6.3% (5/79) and sarcoma in 1.2% (1/79). 57.5% of 73 patients with SCC (42/73) underwent protein (p16) immunohistochemistry, while 42.5% of the patients (31/73) did not. According to a surrogate marker for HPV, the following results were obtained for 42 patients: p16-positive in 23.8% cases (10/42), p16-negative in 76.2% (32/42). Stage distribution according to TNM-7: stage I — 11.4% (9/79), stage II — 17.7% (14/79), stage III — 36.7% (29/79), stage IV — 46.8% (37/79). Stage distribution according to TNM-8 (patients who underwent p16 immunohistochemistry): stage I — 11.9% (5/42), stage II — 23.8% (10/42), stage III — 19% (8/42), stage IV — 45.2% (19/42). In 2020, 72% of patients (57/79) received definitive treatment, 10.1% (8/79) — palliative care, 15.2% (12/79) — supportive care, and 2.5% (2/79) refused medical treatment. **Discussion.** The various types of radiation therapy were used as the main definitive treatment for patients with oropharyngeal cancer in 69.2% cases (45/65). Only 18.5% of patients (12/65) underwent surgery, 58.3% of which (7/12) received post-surgery radiation therapy. **Conclusion.** 57.5% of patients (42/73) were detected with HPV status, 23.8% (10/42) revealed surrogate markers for HPV association. 69.2% of patients (45/65) received radiation therapy as the definitive treatment. 18.5% of patients (12/65) underwent surgery, 58.3% of which (7/12) received post-surgery radiation therapy.

Keywords: oropharyngeal cancer, human papillomavirus, HPV associations, p16, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, sarcoma, diagnostic and treatment tactics, immunohistochemistry

For citation: Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Zakirova L.K., Mufazalov F.F., Sharifgaliev I.A., Nasretdinov A.F., Osokin S.V., Sharafutdinova N.A., Ilyin V.V., Lipatov D.O., Sultanbaev M.V., Timin K.E. Oropharyngeal cancer diagnosis and treatment in actual clinical practice in the Republic of Bashkortostan: analysis for 2020. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(4):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-267-274>

ВВЕДЕНИЕ

Рак ротоглотки — актуальная проблема современной клинической онкологии. По данным эпидемиологического исследования, с учетом анализа тенденции заболеваемости с 1973 по 2007 год, к 2030 году в Соединенных Штатах Америки абсолютное число пациентов, страдающих раком ротоглотки, достигнет 15 000 [1]. Безусловно, снижение потребления табака привело к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи, вызванными курением, таких локализаций, как полость рта и гортань. Но при этом отмечено повышение числа случаев пациентов с ЗНО ротоглотки и языка [2]. И, конечно же, в первую очередь этот рост обусловлен ВПЧ-положительным раком ротоглотки. В Соединенных Штатах Америки отмечено увеличение заболеваемостью ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки на 225 %. Одинаковая анатомическая локализация, морфологическая структура рака ротоглотки, но различные механизмы канцерогенеза и генетических нарушений при ВПЧ-положительном и ВПЧ-отрицательном раке ротоглотки четко разделили их по клиническому течению и прогнозу [1].

К сожалению, масштабные данные по Российской Федерации касательно ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки отсутствуют. По данным национальных статистических отчетов можно отметить рост распространенности плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) за последние 10 лет. Наибольшую динамику роста распространенности за последние 10 лет продемонстрировала такая локализация, как рак полости рта, с 2011 по 2020 год этот показатель увеличился на 7,5 пункта. Меньшая динамика роста отмечена при раке глотки, всего лишь на 3 пункта, и при раке гортани увеличение распространенности отмечено на 1,6 пункта.

Но мы должны понимать, что показатели распространенности отличаются от заболеваемости, поскольку распространенность ЗНО — это общее количество вновь выявленных и ранее выявленных пациентов на 100 тысяч населения. Поэтому здесь распространенность может и не свидетельствовать о негативной тенденции роста заболеваемости. А может быть показателем за счет увеличения накопления контингента пациентов — увеличения выживаемости ранее излеченных больных. Поэтому судить об увеличении заболеваемости мы можем только косвенно. По данным статистических отчетов был проведен анализ изменения доли пациентов по локализациям в возрастных группах до 60 и старше 60 лет с 2008 по 2018 год. При раке полости рта соотношение количества пациентов до 60 и старше 60 лет не изменилось; при раке гортаноглотки к 2018 году на 2 % увеличилась доля пациентов старше 60 лет. При раке ротоглотки, напротив, увеличилась доля пациентов до 60 лет, но всего лишь на 0,4 % [3]. Серьезные трудности в анализе диагностики и лечения рака ротоглотки представляют составляемые отчеты. В отчетах предоставляется сводная информация по ЗНО глотки, включающая нозологии С10-13 по МКБ X. Анатомические структуры, входящие в состав

ротоглотки, также включают корень языка, миндалины, мягкое небо. А эти структуры кодируются как С01, 02.4, С05, С09, и соответственно в отчетах они попадают в локализацию «злокачественные новообразования полости рта» С01–С09 [4, 5]. Поэтому утверждать о росте ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки в РФ, наверное, преждевременно. Но это та реальность, которая нас ждет в ближайшем будущем.

Республика Башкортостан — крупный промышленный регион Приволжского федерального округа с численностью населения 4 миллиона человек. В 2020 г. взято на учет 148 пациентов со ЗНО глотки (С10–13). Распределение по стадиям примерно соответствовало показателям по РФ: доля 1–2-я стадии — 10,3 %, 3-я стадии — 37,8 %, 4-я стадии — 51,9 %. 5-летняя выживаемость составила 50,2 %, что на 7 % выше, чем показатель по РФ (43,2 %), показатель одногодичной летальности на 1,7 % выше показателя по РФ (39 %) и составил 41,3 % [3]. Цель исследования: провести анализ диагностики и лечения пациентов с ЗНО ротоглотки в 2020 году в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ диагностики и завершения лечения пациентов с локализацией опухоли в ротоглотке, закодированной в соответствии с МКБ X как С01, 02.4, С05.1, С05.2, С09, С10, за 2020 год в Республике Башкортостан. Количество пациентов с вышеуказанной локализацией составило 79 человек. Был проведен анализ электронных медицинских карт пациентов в региональной информационно-аналитической медицинской системе (РИАМС) «ПроМед». Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля пациентов мужского пола составила 84,8 % (67/79), женского пола — 15,2 % (12/79). Средний возраст пациентов — 59,1 года. Преимущественно это были городские жители — 67,1 % (53/79), доля сельских жителей составила 32,9 % (26/79). У 76 % (60/79) пациентов по данным анамнеза отмечено курение длительностью более 15 лет.

Анализ распределения по локализациям представлен на рисунке 1. Преимущественно первичная опухоль

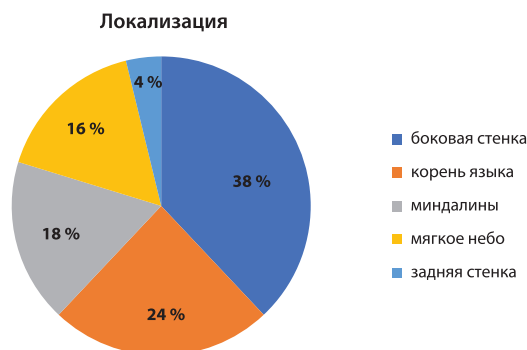


Рисунок 1. Распределение опухолей ротоглотки по локализациям
Figure 1. Distribution of oropharyngeal tumors by site

Возраст	Количество	%
Пол		
Мужской	67	84,8
Женский	12	15,2
Жители		
Городские	53	67,1
Сельские	26	32,9
Локализация опухоли		
Боковая стенка	30	37,8
Корень языка	19	24,1
Миндалины	14	17,7
Мягкое небо	13	16,5
Задняя стенка ротоглотки	3	3,8
Гистологическая форма		
Высокодифференцированный ПКР	26	32,9
Умеренно дифференцированный ПКР	16	20,3
Низкодифференцированный	16	20,3
Без уточнения ПКР	15	18,9
Аденокарцинома	5	6,3
Саркома	1	1,3
Негативные прогностические факторы ПКР		
Выявлены	17	23,3
Не выявлены	56	76,7
ВПЧ-статус		
Положительный (HPV+)	10	13,7
Отрицательный (HPV-)	32	43,8
Не определен	31	42,5
Стадия T (TNM 7)		
T1	6	7,6
T2	23	29,1
T3	29	36,7
T4	21	26,6
Стадия N (TNM 7)		
N0	25	31,6
N1	29	36,7
N2	24	30,4
N3	1	1,3
Стадия M		
M0	70	88,6
M1	9	11,4
Стадия TNM 7		
1 стадия	9	11,4
2 стадия	14	17,7
3 стадия	19	24,7
4 стадия	37	46,8
4A стадия	20	25,3
4B стадия	8	10,1
4C стадия	9	11,4
Стадия TNM 8*		
1 стадия	5	11,9
2 стадия	10	23,8
3 стадия	8	19,0
4 стадия	19	45,2

Примечание. * Стадирование AJCC 8 проведено пациентам, которым сделано исследование ИГХ на p16.
Note. * AJCC 8 staging was performed for patients who underwent p16 immunohistochemistry.

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

локализовалась: 37,8 % (30/79) на боковой стенке ротоглотки, 24,1 % (19/79) в области корня языка, 17,7 % (14/79) в области миндалин, 16,5 % (13/79) на мягком небе, в 3,8 % (3/79) на задней стенке ротоглотки. При анализе морфологических форм опухоли: в 92,4 % (73/79) случаев это плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, в 6,3 % (5/79) — аденокарциномы из малых слюнных желез, в 1,2 % (1/79) — саркома. По данным распределения по дифференцировке плоскоклеточного рака: высокодифференцированный — 35,6 % (26/73), умеренно дифференцированный — 21,9 % (16/73), низкодифференцированный — 21,9 % (16/73), без уточнения дифференцировки — 20,5 % (15/73) пациентов. По данным анализа негативных прогностических факторов (НПФ) у 76,7 % (56/73) НПФ не выявлены, у 23,3 % (17/73) установлено наличие НПФ (табл. 1). В соответствии TNM/AJCC классификацией 8 издания стадирование рака ротоглотки проводится в зависимости от ВПЧ-ассоциации, что внесло существенные коррективы. В ГАУЗ РКОД МЗ РБ определение ВПЧ-ассоциации проводится суррогатным иммуногистохимическим методом определения экспрессии белка p16. На рисунке 2 представлены снимки ВПЧ-отрицательного ПКР без окрашивания p16 (рис. 2А) и ВПЧ-положительный

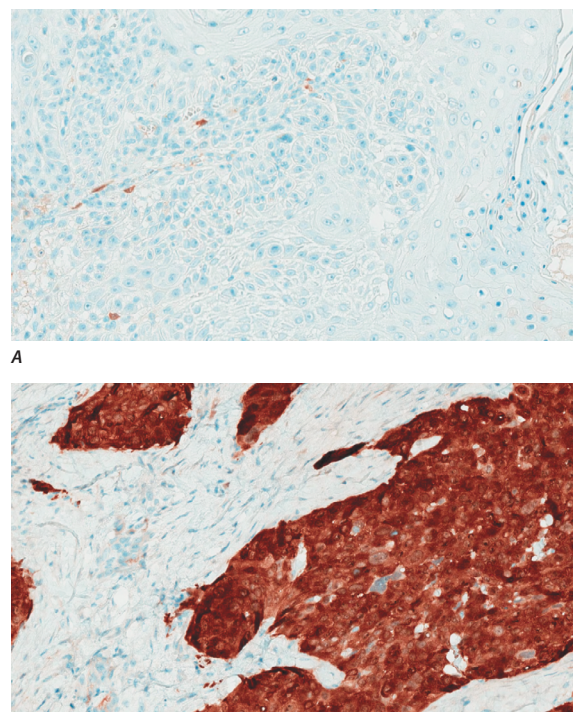


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование плоскоклеточного рака ротоглотки на p16INK4A. А — p16INK4A-негативные (менее 70 % опухолевых клеток, демонстрирующих сильные и диффузные ядерные и цитоплазматические окрашивания клетки); Б — p16INK4A-положительная (более 70 % опухолевых клеток, демонстрирующих сильные и диффузные ядерные и цитоплазматические окрашивания клетки) **Figure 2.** Oropharynx SCC immunohistochemistry for p16INK4A. A) p16INK4A-negative (less than 70% of tumor cells showing strong and diffuse, nuclear and cytoplasmic cell staining); Б) p16INK4A-positive (more than 70% of tumor cells with strong and diffuse, nuclear and cytoplasmic cell staining)

ПКР с диффузным цитоплазматическим и ядерным окрашиванием p16 (рис. 2Б), предоставленные патоморфологическим отделением ГАУЗ РКОД. Из 73 пациентов с ПКР ротоглотки ИГХ p16 было выполнено 57,5 % (42/73) пациентов, 42,5 % (31/73) не проведено. У 42 пациентов по данным суррогатного маркера ВПЧ-ассоциации получены результаты: p16-положительный результат у 23,8 % (10/42), p16-отрицательный результат у 76,2 % (32/42) (рис. 3).

Анализ распределения по стадиям пациентов, которым проведено ИГХ-исследование, в соответствии TNM/AJCC 8 представлен следующим образом.

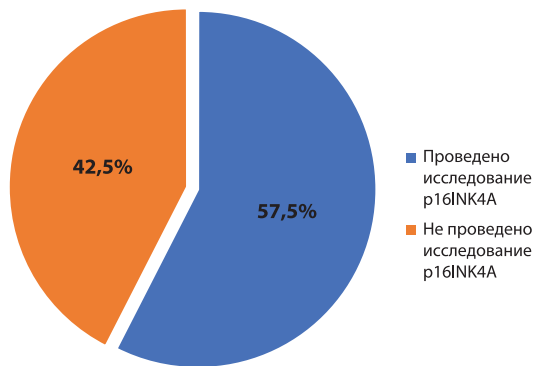
При ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки доля пациентов с 1-й и 2-й стадией составила 70 % (7/10), с 3-й стадией 30 % (3/10), пациентов с 4-й стадией в 2020 году установлено не было. При ВПЧ-отрицательном раке ротоглотки доля пациентов с 1-й стадией — 6,3 % (2/32), 2-й стадией — 18,8 % (6/32), 3-й стадией — 15,6 % (5/32), 4-й стадией — 59,4 % (19/32) (рис. 4).

Результаты лечения пациентов представлены в таблице 2. Как этап последовательной терапии индукционная химиотерапия (ИХТ) была проведена 16 пациентам: 2 курса в режиме DCF получили 56,3 % (9/16), 3 курса DCF — 31,3 % (5/16) и 2 курса в режиме CF — 12,5 %

Характер лечения	Абс. число	%
Радикальное лечение	57	72,2
Паллиативная системная терапия	8	10,1
Симптоматическая терапия	12	15,2
Отказ от лечения	2	2,5
Всего	79	100
Вид противоопухолевого лечения		
Лучевая терапия	45	69,2
Химиолучевая терапия (цисплатин)	28	43,1
Химиолучевая терапия (карбоплатин)	3	4,6
Биолучевая терапия с цетуксимабом	6	9,2
Лучевая терапия	8	12,3
Хирургическое лечение	12	18,5
Трансоральная CO ₂ -лазерная резекция	7	10,8
Хирургическое лечение	5	7,7
Паллиативная лекарственная терапия	8	12,3
Всего	65	100

Таблица 2. Характер и виды лечения пациентов со ЗНО ротоглотки
Table 2. Management of patients with oropharyngeal malignant neoplasms

Исследование ИГХ p16INK4A



Результаты ИГХ p16INK4A

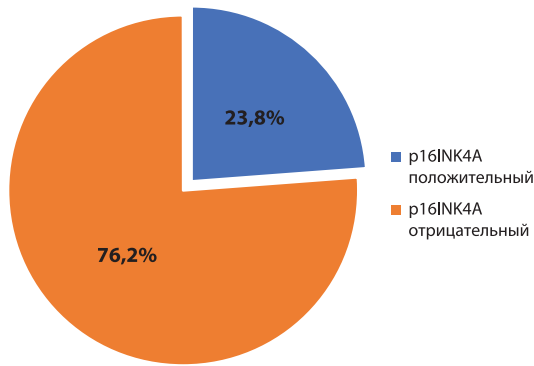
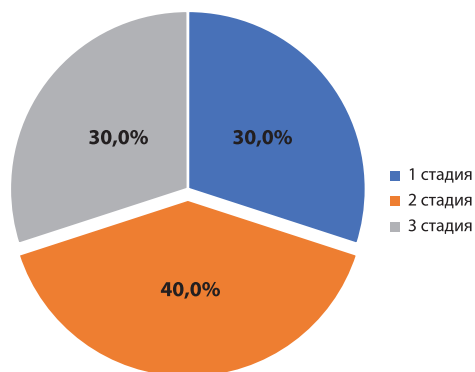


Рисунок 3. ИГХ-исследование на p16INK4A и результаты
Figure 3. p16INK4A immunohistochemistry and its results

ВПЧ-положительный рак ротоглотки



ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки

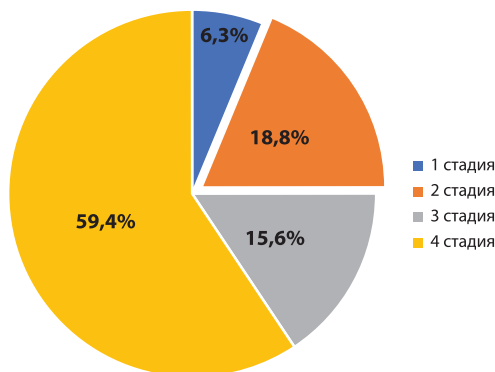


Рисунок 4. Распределение по стадиям ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки
Figure 4. Staging of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer

	Количество пациентов	%
Индукционная химиотерапия	16	100
2 курса DCF	9	56,3
3 курса DCF	4	31,3
2 курса CF	2	12,5
Лучевая терапия после ИХТ	14	87,5
Не получили лечение после ИХТ	2	12,5

Таблица 3. Индукционная терапия при раке ротоглотки
Table 3. Oropharyngeal cancer induction therapy

(2/16) (табл. 3). Необходимо отметить, что 87,5 % (14/16) пациентов после ИХТ получили радикальное лечение: 57,1 % (8/14) была проведена химиолучевая терапия с цисплатином, 14,3 % (2/14) проведена химиолучевая терапия с карбоплатином, лучевая терапия — 28,6 % (4/14). 12,5 % (2/16) пациентов радикальное лечение не было проведено в связи с ухудшением статуса ECOG.

В течение 1 года наблюдения с момента постановки диагноза «ЗНО ротоглотки» в группе пациентов, получавших симптоматическую терапию, летальность составила 100 % (12/12), в группе пациентов, получивших паллиативное лечение, — 50 % (4/8). Частота летальности в группе пациентов после радикального лечения составила 26,3 % (15/57). По данным анализа летальности в группах, которые получили симптоматическую и паллиативную терапию, причиной смерти явилось основное заболевание. В группе пациентов, которые получили радикальное лечение, рецидивы и продолженный рост отмечен у 28,1 % (16/57). При анализе летальности у 73,3 % (11/15) пациентов, получивших радикальное лечение, основной причиной смерти явилось ЗНО, у 26,7 % (4/15) причиной смерти явились неонкологические заболевания. По данным анализа результатов лечения рецидив отмечен только у 6,3 % (1/16) пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, тогда как все случаи прогрессирования были среди пациентов ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Единственной локализацией в области головы и шеи с доказанной этиологической связью с вирусом папилломы человека в настоящее время является ротоглотка. Несомненно, современные эпидемиологические тенденции плоскоклеточного рака ротоглотки неразрывно связаны с образом жизни. В то время как заболеваемость плоскоклеточным раком головы и шеи в мире, связанная с употреблением табака и алкоголя, снижается, распространенность вызванного ВПЧ рака ротоглотки в мире увеличивается. По данным Mehanna, общая распространенность ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки значительно увеличилась: с 40,5 % до 2000 года до 64,3 % в период с 2000 по 2004 год и до 72,2 % в период с 2005 по 2009 год ($p < 0,001$). Распространенность значительно увеличилась в Северной Америке и Европе, и существенный разрыв между ними, существовавший до 2000 года

(50,7 % против 35,3 %, $p = 0,008$), в настоящее время nivelировался (69,7 % против 73,1 %, $p = 0,8$) [6].

Масштабные онкоэпидемиологические данные ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки по Российской Федерации и по регионам отсутствуют. Они носят единственный и нерепрезентативный характер. А.В. Карпенко и соавт. провели ретроспективный анализ статуса p16 пациентам с ЗНО ротоглотки, которым было проведено хирургическое лечение. Из 72 пациентов с ПКР ротоглотки ИГХ на p16 было проведено 69 (97,2 %), а доля ВПЧ-положительных пациентов составила только 13 (18,8 %) пациентов. Авторы делают вывод, что распространенность ВПЧ-положительного рака ротоглотки в РФ, и в частности в Северо-Западном регионе, находится на достаточно низком уровне, что характерно для стран Восточной Европы и Азии [7]. Данную выборку сложно назвать репрезентативной, поскольку анализ был проведен только среди пациентов хирургического профиля лечения без учета пациентов, получавших консервативные методы лечения. В работе А.И. Стукань указано, что 42 пациентам с плоскоклеточным раком ротоглотки и языка в период с 2011 по 2016 год было проведено ИГХ-исследование на p16. ВПЧ-положительный статус устанавливали при гиперэкспрессии p16 более 40 % (3 и 4 балла). При раке ротоглотки p16-положительный статус отмечен у 37,1 % (13/35) пациентов, из них у 56 % (9/13) — при локализации опухоли в небных миндалинах [8]. Необходимо отметить, что ВПЧ-положительный статус был установлен при экспрессии p16 40 % и более. Совершенно иные результаты представлены группой авторов под руководством Б.Г. Пхешховой из НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. По данным анализа 199 пациентов с раком ротоглотки у 58,3 % (116/199) на основании ИГХ на p16 установлена ВПЧ-ассоциация. Основной локализацией опухоли ротоглотки была боковая стенка ротоглотки [9]. Анализ проведен на большом количестве пациентов, но также вызывает вопрос репрезентативности данных в силу отсутствия у данного федерального учреждения прикрепленного населения. За 2020 год в Республике Башкортостан определение ВПЧ-статуса было выполнено только 57,5 % (42/73) пациентов. Тогда как необходим полный охват определения ВПЧ-статуса рака ротоглотки и суррогатные ИГХ-методы вполне оправданны в рутинной клинической практике. Частота ВПЧ-положительных форм рака ротоглотки в Республике Башкортостан за 2020 год составила 23,8 % (10/42), что ниже показателя по Европе начала 2000 годов по данным Mehanna [6] и не соответствует данным, приведенным А.В. Карпенко, А.И. Стукань и Б.Г. Пхешховой [7–9]. С учетом проведения ИГХ на p16 только 57,5 % (42/73) пациентов проведен анализ погрешности выборки. При доверительном уровне 95 %, предельная ошибка составила $\pm 8,45$ %, доверительный интервал (15,35; 32,25). Иммуногистохимическое определение p16 является надежным суррогатным маркером ВПЧ-положительности в ротоглотке, хотя ложноположительные результаты встречаются в 10–15 % случаев [10]. Для ВПЧ-негативного рака ротоглотки двумя наиболее частыми

генетическими нарушениями являются p53 (83 %) и CDKN2A (57 %) согласно данным Атласа генома рака (TCGA). Мутации CDKN2A при ВПЧ-отрицательном раке ротоглотки могут стать причиной ложноположительного результата иммуногистохимического исследования на белок p16. При ВПЧ-положительном раке ротоглотки 56 % имеют амплификации/мутации P13KCA, в то время как другие генетические изменения встречаются редко [11, 12]. Согласно зарубежным рекомендациям в случае положительного ИГХ результата следует провести другой специфический тест на ВПЧ (например, определение ДНК/РНК ВПЧ или гибридизацию *in situ*) для подтверждения истинного статуса ВПЧ [13]. В клинических исследованиях по деэскалации лечения часто используются комбинации биомаркеров ВПЧ-ассоциации для дальнейшего улучшения молекулярной стратификации рака ротоглотки [14].

В представленном анализе основным радикальным методом лечения была лучевая терапия в различных вариантах в 69,2 % (45/65) случаев. Высокая доля пациентов, получивших лучевую терапию, обусловлена следующими факторами отбора на данную методику лечения: пациенты с ВПЧ-ассоцированными формами рака ротоглотки, пациенты нерезектабельными опухолями, пациенты с резектабельными опухолями, но высокой вероятностью положительных краев резекции и/или сомнительными функциональными результатами. На ранней стадии рака ротоглотки хирургическое лечение или лучевая терапия обеспечивают аналогичный loco-регионарный контроль [13]. Выбор между этими двумя методами должен основываться на оценке функциональных результатов и осложнений лечения, а также на опыте учреждения и на предпочтениях пациента.

Минимально инвазивные хирургические методы лечения, в том числе трансоральная лазерная микрохирургия (TLM) и трансоральная роботизированная хирургия (TORS), обеспечивают возможность сохранения структур ротоглотки с меньшими функциональными нарушениями, чем открытая хирургия [13, 15]. Также необходимо отметить, что трансоральная лазерная микрохирургия обладает меньшей долгосрочной токсичностью, чем лучевая терапия, при условии, что объем резекции не ставит под угрозу функциональный исход (речь и глотание) [15]. В США в период с 2004 по 2013 год процент пациентов со ЗНО ротоглотки T1–T2, перенесших операцию, увеличился с 56 до 82 %, при этом мета-анализ показал снижение токсичности, связанной с операцией, по сравнению с радикальной химиолучевой терапией [15].

В нашем анализе хирургическое лечение проведено 18,5 % (12/65) пациентов: трансоральное CO₂-лазерное хирургическое лечение проведено 10,8 % (7/65), хирургическое лечение — 7,7 % (5/65). Из них 58,3 % (7/12) пациентов проведена послеоперационная лучевая терапия, тем самым не удалось избежать полимодальности лечения. По данным исследования ORATOR, после TORS с шейной лимфодиссекцией лучевая терапия потребовалась 70,5 % (24/34) пациентов. И первичное хирургическое лечение пациентов с ЗНО ротоглотки

в сравнении с лучевой терапией не продемонстрировало лучшее качество жизни, а 3-летняя ОВ и ВВП составляли 93,0 и 93,1 % соответственно, без различий между обеими группами ($p = 0,89$ и $p = 0,63$) [16].

Несмотря на растущую популярность трансоральной роботизированной хирургии или трансоральной лазерной микрохирургии в лечении рака ротоглотки, у этого подхода есть несколько существенных недостатков. Важно отметить, что использование данных методик не устраняет в некоторых случаях необходимости послеоперационной лучевой терапии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня одной из основных проблем диагностики рака ротоглотки остается стратификация по ВПЧ-ассоциации в рутинной клинической практике, вопрос учета пациентов с ЗНО ротоглотки и отсутствия единого регионального и федерального регистра. За 2020 год в Республике Башкортостан определение ВПЧ-статуса было выполнено 57,5 % (42/73) пациентов и у 23,8 % (10/42) выявлены суррогатные маркеры ВПЧ-ассоциации. Основным радикальным методом лечения пациентов с раком ротоглотки была лучевая терапия в различных вариантах — 69,2 % (45/65). Хирургическое лечение проведено только 18,5 % (12/65) пациентов, из них 58,3 % (7/12) проведена послеоперационная лучевая терапия.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship Data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Pytynia K.B., Dahlstrom K.R., Sturgis E.M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2014;50(5):380–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- 2 Timbang M.R., Sim M.W., Bewley A.F., Farwell D.G., Mantravadi A., Moore M.G. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7–8):1920–8. DOI: 10.1080/21645515.2019.1600985
- 3 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- 4 Мудунов А.М., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Рак ротоглотки: Клинические рекомендации. М., 2020.
- 5 Machczyński P., Majchrzak E., Niewinski P., Marchlewska J., Golusiński W. A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(9):2407–12. DOI: 10.1007/s00405-020-05979-9
- 6 Mehanna H., Beech T., Nicholson T., El-Hariry I., McConkey C., Paleri V., et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747–55. DOI: 10.1002/hed.22015
- 7 Карпенко А. В., Сибгатуллин Р. Р., Бойко А. А., Воробьев С.Л., Кораблина И.М., Николаева О.М. и др. Частота встречаемости и прогноз ВПЧ-положительного рака ротоглотки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(1):20–5. DOI: 10.17116/onkolog2019801120
- 8 Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Бодня В.Н., Элизбарян И.С. Клинико-морфологические и прогностические особенности плоскоклеточного рака органов головы и шеи, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Онкология.*

- Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(1):13–9. DOI: 10.17116/onkolog2019801113
- 9 Пхешхова Б.Г., Мулунов А.М., Азиян Р.И., Пак М.Б., Ищенко К.Б. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи. 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
 - 10 Nauta I.H., Riebergen M.M., van Bokhoven A.A.J.D., Bloemena E., Lissenberg-Witte B.I., Heideman D.A.M., et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1273–79. DOI: 10.1093/annonc/mdy060. PMID: 29438466
 - 11 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
 - 12 Yakin M., Seo B., Hussaini H., Rich A., Hunter K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J.* 2019;64(1):11–8. DOI: 10.1111/adj.12652
 - 13 Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W., Grau C., Licitra L., Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-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
 - 14 Tawk B., Debus J., Abdollahi A. Evolution of a paradigm switch in diagnosis and treatment of HPV-driven head and neck cancer—striking the balance between toxicity and cure. *Front Pharmacol.* 2022;12:753387. DOI: 10.3389/fphar.2021.753387
 - 15 Malm I.J., Fan C.J., Yin L.X., Li D.X., Koch W.M., Gourin C.G., et al. Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2017;123(10):1768–77. DOI: 10.1002/cncr.30512
 - 16 Nichols A.C., Theurer J., Prisman E. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3
 - 17 Tiedemann D., Jakobsen K.K., von Buchwald C., Grønhoj C. Systematic review on location and timing of distant progression in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 2019;41(3):793–8. DOI: 10.1002/hed.25458
 - 5 Machczyński P., Majchrzak E., Niewinski P., Marchlewska J., Golusiński W. A review of the 8th edition of the AJCC staging system for oropharyngeal cancer according to HPV status. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(9):2407–12. DOI: 10.1007/s00405-020-05979-9
 - 6 Mehanna H., Beech T., Nicholson T., El-Hariry I., McConkey C., Paleri V., et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747–55. DOI: 10.1002/hed.22015
 - 7 Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Vorobev S.L., Korablina I.M., Nikolayeva O.M., et al. The incidence and prognosis of HPV-positive oropharyngeal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(1):20–5 (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog2019801120
 - 8 Stukan A.I., Chukhray O.Yu., Porkhanov V.A., Murashko R.A., Bodnya V.N., Elizbaryan I.S. Clinical, morphological, and prognostic features of head and neck squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(1):13–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2019801113
 - 9 Pkheskhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Pak M.B., Ishchenko K.B. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(1):72–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78
 - 10 Nauta I.H., Riebergen M.M., van Bokhoven A.A.J.D., Bloemena E., Lissenberg-Witte B.I., Heideman D.A.M., et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1273–79. DOI: 10.1093/annonc/mdy060. PMID: 29438466
 - 11 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
 - 12 Yakin M., Seo B., Hussaini H., Rich A., Hunter K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J.* 2019;64(1):11–8. DOI: 10.1111/adj.12652
 - 13 Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W., Grau C., Licitra L., Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-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
 - 14 Tawk B., Debus J., Abdollahi A. Evolution of a paradigm switch in diagnosis and treatment of HPV-driven head and neck cancer—striking the balance between toxicity and cure. *Front Pharmacol.* 2022;12:753387. DOI: 10.3389/fphar.2021.753387
 - 15 Malm I.J., Fan C.J., Yin L.X., Li D.X., Koch W.M., Gourin C.G., et al. Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2017;123(10):1768–77. DOI: 10.1002/cncr.30512
 - 16 Nichols A.C., Theurer J., Prisman E. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3
 - 17 Tiedemann D., Jakobsen K.K., von Buchwald C., Grønhoj C. Systematic review on location and timing of distant progression in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 2019;41(3):793–8. DOI: 10.1002/hed.25458

REFERENCES

- 1 Pytynia K.B., Dahlstrom K.R., Sturgis E.M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2014;50(5):380–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- 2 Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7–8):1920–8. DOI: 10.1080/21645515.2019.1600985
- 3 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) State of cancer care for population in Russia in 2020. Moscow: P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2021 (In Russ.).
- 4 Mudunov A.M., Choinzonov E.L., Reshetov I.V., et al. Oropharyngeal cancer: clinical guidelines. Moscow; 2020 (In Russ.).