

На правах рукописи



Сукорцева Наталья Сергеевна

**Органосохраняющее лечение рака ротоглотки с неoadьювантной трехкомпонентной
химиотерапией и учетом клинико-морфологических предикторов прогноза**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Решетов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Енгибарян Марина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей головы и шеи, заведующий отделением

Ратушный Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, микрохирургическое отделение, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» сентября 2026г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно статистическим данным за 2024 год, в России было зарегистрировано 2969 первичных случаев заболевания раком ротоглотки (РР). Характерной особенностью является поздняя диагностика: 75-80% пациентов выявляется в III-IV стадиях. Одногодичная летальность составляет 27-35%, а 5-летняя выживаемость колеблется в диапазоне 15-35%. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России (2024 г.) и рекомендациям Национальной объединенной онкологической сети США (NCCN), комбинированный метод, включающий в себя лучевую терапию (ЛТ) или химиолучевую терапию (ХЛТ) на первом этапе с последующим хирургическим лечением при отсутствии адекватного ответа, продолжает оставаться рекомендованным и эффективным методом лечения плоскоклеточного РР.

В 2024 году в РФ ХЛТ была применена у 65,8% пациентов с РР. Данный метод демонстрирует высокую эффективность в отношении локорегионарного контроля, однако его воздействие ограничено первичным очагом и зонами регионарного метастазирования, не оказывая влияния на развитие отдаленных микрометастазов. Отсутствие учета прогностических морфогенетических предикторов также является существенным недостатком. Последствия ХЛТ (остеорадионекроз, ксеростомия, дисфагия, нестабильность ортопедических стоматологических конструкций, лимфостаз и деформации мягких тканей лица и шеи, ограничения для реконструктивно-пластических вмешательств) представляют собой значимую проблему, снижающую качество жизни пациентов, а в некоторых случаях, являющуюся причиной летального исхода.

РР всё чаще поражает молодых пациентов (<44лет), для которых небезразличны последствия ЛТ/ХЛТ и важно высокое качество жизни, работоспособность и быстрая социальная адаптация. Существующие методы лечения РР не могут в полной мере отвечать данному запросу времени.

Поиск новых эффективных методов лечения РР, направленных на сохранение высокого качества жизни привел пациентов, привел к внедрению неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ). Согласно результатам зарубежных и отечественных исследований наиболее результативной схемой НПХТ при лечении РР признана тройная комбинация доцетаксела 75 мг/м², цисплатина 75 мг/м², 5-фторурацила 1000 мг/м² (TRF), которая демонстрирует явные преимущества перед другими схемами, что отражено в исследованиях H&N07, TAX 324 в виде улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с местнораспространённым РР получающих НПХТ на предоперационном этапе по сравнению с группой без НПХТ.

Лучшее проникновение цитостатиков при НПХТ в неповрежденную при облучении опухолевую ткань способствуют сокращению объема опухоли, что позволяет части пациентам провести рестадирование и отбор для выполнения органосохраняющих операций, а также повышает шанс проведения одномоментной реконструкции с высоким качеством жизни. Кроме того, происходит химиоселекция опухолей, чувствительных к последующей ЛТ путем обретения

опухолевой клетки более высокой радиосенсибилизации. Благодаря тому, что на первом этапе лечения пациент лучше переносит более интенсивную ПХТ, снижается риск отдалённого метастазирования благодаря системному воздействию на микрометастазы. В определённых случаях появляется возможность снизить объём хирургического вмешательства за счёт планирования послеоперационной лучевой терапии при выявлении неблагоприятных прогностических факторов. Также возможен переход из нерезектабельного состояния в условно-резектабельное или паллиативно-резектабельное при местно-распространённых опухолях путём полиорганных резекций с включением реконструктивно-пластического компонента, что часто невозможно после предшествующего облучения. Эти данные были подтверждены в исследованиях V. Patil и соавторов (2021) и A. Rudresha с соавторами (2017).

Таким образом, необходимо усовершенствование методик лечения в условиях рестадирования опухолей ротоглотки, что и рассмотрено в научном исследовании данной диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

Диссертационная работа соблюдает критерии доказательной медицины. Полученные результаты исследования достоверны и полностью реализуют поставленные цели и задачи. Это обусловлено изучением репрезентативной выборки пациентов, использованием современных диагностических и лечебных методик, статистическим анализом на основе достаточного клинического материала.

Исследование охватило всесторонний анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных диагностике и мониторингу применения неоадьювантной химиотерапии при раке ротоглотки. Автором самостоятельно проведен независимый сбор и проанализированы полученные данные в ходе исследования. В результате были разработаны и запатентованы уникальные морфогенетическая классификация и алгоритм комбинированного лечения больных плоскоклеточным раком ротоглотки, не имеющие аналогов.

Цели и задачи исследования

Цель исследования: улучшение результатов комбинированного лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком ротоглотки путем внедрения неоадьювантной трехкомпонентной химиотерапии и органосохраняющих функционально щадящих хирургических вмешательств с реконструктивно-пластическим компонентом на основании клинико-морфологических предикторов прогноза.

Задачи исследования:

1. Проанализировать недостатки лечения больных раком ротоглотки в стандартном варианте;
2. Провести сравнительное исследование групп со стандартной и усовершенствованной схемой лечения с учетом морфогенетического портрета новообразований;
3. Усовершенствовать хирургическое лечение рака ротоглотки с внедрением роботассистированных, видеоэндоскопических и реконструктивно-пластических операций;

4. Разработать оптимальный алгоритм принятия решения для реализации комбинированного органосохраняющего лечения рака ротоглотки с учетом факторов прогноза и ожидаемого рестадирования опухоли.

Научная новизна

1. Впервые на достаточном количестве клинического материала прослежены непосредственные, трех- и пятилетние результаты деэскалации лечения больных раком ротоглотки с трехкомпонентной химиотерапией и органосохраняющим хирургическим лечением;

2. Внедрены эндовидео- и роботассистированные технологии, функционализированные микрохирургические реконструкции в хирургическое лечение рака ротоглотки с учетом рестадирования опухоли в ответ на предоперационную трехкомпонентную химиотерапию;

3. Проведено сопоставление степени выраженности лечебного патоморфоза с особенностями морфогенетического портрета опухоли – p16+/p16–, p53mut/p53wt, PD-L1+/PD-L1–;

4. Разработан алгоритм комбинированного лечения больных раком ротоглотки на основании оценки индивидуальных факторов прогноза, деэскалации пред-/послеоперационной терапии, ожидаемого рестадирования позволяющих достичь наиболее длительной общей и безрецидивной выживаемости (оформлен патент на способ лечения).

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании продемонстрировано, что разработанный алгоритм комбинированного лечения плоскоклеточного рака ротоглотки обладает высокой эффективностью, простотой воспроизведения и может быть внедрён в практику большинства медицинских учреждений, специализирующихся на лечении данной категории пациентов. С экономической точки зрения данная схема лечения является более доступной по сравнению с химиолучевой терапией и многокурсовым таргетным лечением.

Внедрение нового алгоритма комбинированного лечения РР позволяет значительно уменьшить число отказов от реализации планов лечения, увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости и процент законченности лечения у данной группы пациентов с достижением высокого качества жизни.

Методология и методы исследования

Проведено многоцентровое открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование. Противоопухолевое лечение было проведено в два этапа. На первом этапе 160 пациентам проведена трехкомпонентная НПХТ по схеме TRF: доцетаксел 75мг/м², цисплатин 75мг/м², 5-фторурацил 1000мг/м² в режиме непрерывной 96-часовой инфузии, 3 курса. После завершения НПХТ и оценки общего состояния пациентов и эффекта лечения, пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы, сопоставимые по всем показателям.

На втором этапе в группе 1 (n=77) пациентам проведен курс химиолучевой терапии (ХЛТ) по радикальной программе с последующим динамическим наблюдением. При прогрессировании опухолевого процесса 53 (68,8%) пациента подверглись хирургическим вмешательствам, в ходе которых, по возможности, были реализованы органосохраняющий, функционально-щадящий и

реконструктивно-пластический принципы. В послеоперационном периоде выполнялось морфологическое исследование удаленного материала.

Во второй группе (n=83) пациентам после НПХТ было проведено органосохраняющее функционально-щадящее хирургическое лечение с применением реконструктивно-пластического подхода. После морфологического исследования послеоперационного материала пациенты этой группы получали второй блок полихимиотерапии по схеме TPF. Показаниями для проведения послеоперационной ПХТ являлись: R+ (операционный срез 1 мм) после выполненной операции, лечебный патоморфоз 1-2 степени, поражение метастазами регионарных лимфоузлов более 2-3, экстранодальная инвазия (периневральная, лимфососудистая и васкулярная инвазия), морфологически неблагоприятный по течению и прогнозу портрет опухоли (дважды негативный: p16-, p53mut, PD-L1-, Ki 67 >70%).

По завершению лечения и реабилитационных мероприятий пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 5 лет. Оценка результатов лечения в обеих группах проводилась каждые три месяца в срок 3, 6, 9, 12, 24, 36...до 60 мес.

Положения, выносимые на защиту

1. Дезэскалация объема и тяжести лечения, за счет замены химиолучевого компонента на неоадьювантную химиотерапию, не уступает по эффективности в отношении ближайших и отдаленных результатов стандартной терапии, но сопровождается меньшим количеством осложнений, обеспечивает лучшие условия для выполнения реконструктивно-пластических операций и повышает качество жизни пациентов;

2. На основании особенностей клинического течения заболевания, результатов анализов морфогенетического профиля опухоли и ответа на противоопухолевую терапию учитываются четыре основных типа рака ротоглотки – вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный), иммуногенный, дважды позитивный, дважды негативный как инструмент стратегии и тактики лечения;

3. Персонализированный подход, с учетом молекулярного портрета опухоли, позволяет определить выбор стратегии противоопухолевой терапии, добиться наилучших непосредственных и отдаленных результатов, обеспечить длительную общую и безрецидивную выживаемость пациентов и высокое качество их жизни.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия по теме, методам исследования и предложенным научным положениям, направлениям исследований пунктов 2 (исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), 4 (дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний»), 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, основана на изучении репрезентативного объема статистических данных и соблюдении запланированного дизайна исследования. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и научной этики. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием современных подходов и программного обеспечения. Обоснованность и достоверность выводов подтверждается всем массивом полученных в ходе работы данных, а их содержание соответствует целям и задачам исследования.

Основные результаты диссертационной работы были представлены, обсуждены и одобрены на следующих российских и международных научно-практических конференциях и форумах: X Юбилейный Международный междисциплинарный конгресс «Заболевания органов головы и шеи» (г. Москва, 2022г.); Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 2024г.); V Международный форум «Инновационная онкология» (г. Москва, 2024г.); Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, 2025г.); Международная научно-практическая конференция "Хирургия и онкология" Республика Узбекистан (г. Самарканд, 2025г.); Всероссийский конгресс онкологических пациентов (г. Москва, 2025г.); Первый Московский междисциплинарный международный конгресс по ядерной медицине, радиационной фармацевтике и онкологии «Университетские клиники» (г. Москва, 2025г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 23 марта 2026 года (Протокол № 05-1).

Личный вклад автора

Автор осуществляла непосредственное руководство и участие в разработке дизайна и методологии исследования, был самостоятельно проведен систематический поиск и анализ релевантных международных и отечественных исследований, что послужило основой для формирования литературного обзора. Автор лично участвовала в реализации комбинированного лечения пациентов, включенных в исследование. Формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов также были выполнены автором. Результаты исследования были представлены автором на российских и международных научно-практических мероприятиях и опубликованы в научных статьях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования, 1 патент.

Структура и объем диссертации

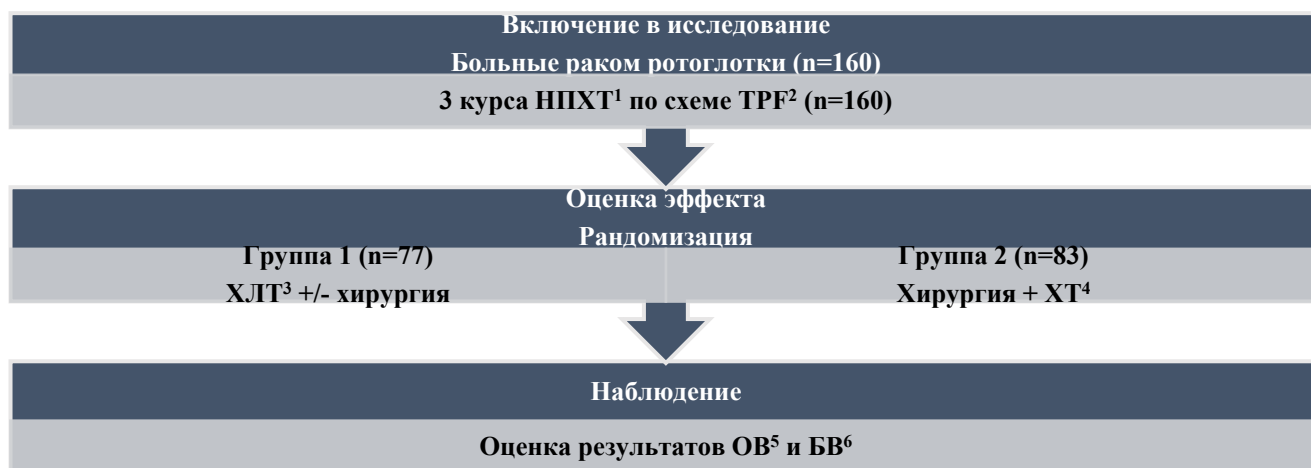
Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав с описанием полученных результатов,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем диссертации изложен на 144 страницах, включает в себя 40 рисунков и 23 таблицы. Список литературы включает 132 источника литературы, в том числе 22 русскоязычных и 110 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Представленная работа выполнена на кафедре онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии (зав. кафедрой – д. м. н., профессор, академик РАН Решетов И. В.) Института кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе клинической больницы №1 (главный врач – к. м. н. Бутнару Д. В.), также был использован клинический материал, заимствованный в Московской онкологической больнице № 62 (главный врач – к. м. н. Каннер Д. Ю.). Проведение работы одобрено Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол № 07-26 от 20.03.2026г). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Примечание: ¹ НПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия, ² TPF – схема химиотерапии, включающая три препарата: Taxanes (таксаны), Platinum (препараты платины) и Fluorouracil (5-фторурацил), ³ ХЛТ – химиолучевая терапия, ⁴ ХТ – химиотерапия, ⁵ ОВ – общая выживаемость, ⁶ БВ – безрецидивная выживаемость

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Резектабельные пациенты с плоскоклеточным раком ротоглотки, не получавшие ранее специальное лечение с I-IVB стадией,
2. Пациенты в возрасте старше 18 лет и до 80 лет на момент диагностики заболевания,
3. Общее состояние больного, соответствующее по шкале ECOG 0-3 баллам,
4. Отсутствие отдаленных метастазов (M0) и отсутствие поражения общей и внутренней сонной артерии, распространение опухоли на структуры головного мозга,
5. Отсутствие декомпенсации хронических и инфекционных заболеваний в период лечения,
6. Согласие пациента на участие в клиническом исследовании.

К критериям не включения:

1. Возраст пациента младше 18 лет и старше 80 лет на момент начала исследования,
2. Подтвержденные висцеральные метастазы на момент диагностики,

3. Стадия декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний,
4. Общее состояние больного, соответствующее по шкале ECOG 4 баллам,
5. Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, гепатит, ВИЧ/СПИД),
6. Нерезектабельность опухолевого процесса,
7. Наличие синхронного/метасинхронного злокачественного заболевания,
8. Беременность и лактация,
9. Наличие в анамнезе заболеваний с нарушениями свертывания крови (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА),
10. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе лечения.

Критерии исключения из исследования:

1. Реализация отдаленных метастазов,
2. Декомпенсация сопутствующих заболеваний,
3. Наступление беременности и лактации.

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 160 пациентов в возрасте 28–79 лет (медиана $57 \pm 1,5$ года) с морфологически подтвержденным плоскоклеточным РР (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Группы больных		Всего, n=160	p
	1 группа, n=77	2 группа, n=83		
Пол				
-Мужчины	54 (70,2%)	53 (63,9%)	107 (66,8%)	0,40
-Женщины	23 (29,8%)	30 (36,1%)	53 (33,2%)	
Средний возраст (M±SD)	59±10,5	55±11,1	57±1,5	0.02
Статус ECOG				
• ECOG 0	30 (38,9%)	39 (47%)	69 (43,1%)	0.31
• ECOG 1	22 (28,6%)	25 (30,1%)	47 (29,4%)	0.02
• ECOG 2	20 (26%)	13 (15,7%)	33 (20,6%)	0.11
• ECOG 3	5 (6,5%)	6 (7,2%)	11 (6,9%)	0.85
Локализация опухолевого процесса:				
- дужка небной миндалины	17 (22,1%)	23 (27,7%)	40 (25%)	0,508
- миндалина	22 (28,6%)	21 (25,3%)	43 (26,9%)	0,724
- ямка надгортанника	12 (15,6%)	16 (19,3%)	28 (17,5%)	0,682
- боковая стенка ротоглотки	4 (5,2%)	6 (7,2%)	10 (6,2%)	0,746
- задняя стенка ротоглотки	2 (2,6%)	-	2 (1,2%)	0,499
- мягкое небо	7 (9%)	7 (8,4%)	14 (8,7%)	1,000
- поражение, выходящее за пределы одной и более зон	13 (16,9%)	10 (12%)	23 (14,5%)	0,657
Размеры опухоли по системе TNM:				
T1	2 (2,6%)	2 (2,4%)	4 (2,5%)	1,000
T2	21 (27,3%)	17 (20,5%)	38 (23,7%)	0,342
T3	8 (10,4%)	15 (18,1%)	23 (14,4%)	0,183
T4	23 (29,8%)	28 (33,7%)	51 (31,9%)	0,598
T4a	23 (29,8%)	21 (25,3%)	44 (27,5%)	0,554
N0	28 (36,3%)	37 (44,6%)	65 (40,6%)	0,339
N1	22 (28,6%)	28 (33,7%)	50 (32,3%)	0,599
N2	11 (14,3%)	8 (9,6%)	19 (11,9%)	0,458
N2a	10 (13%)	6 (7,2%)	16 (10%)	0,303
N2b	2 (2,6%)	0	2 (1,3%)	0,497

Продолжение Таблицы 1

N2c	1 (1,3%)	1 (1,2%)	2 (1,3%)	1,000
N3	1 (1,3%)	2 (2,4%)	3 (1,8%)	0,607
N3a	2 (2,6%)	1 (1,2%)	3 (1,8%)	0,607
Стадии:				
I st	7 (9,1)	13 (15,6)	20 (12,5%)	0,303
II st	17 (22,1)	13 (15,6)	30 (18,7%)	0,599
III st	28 (36,4)	34 (41)	62 (38,8%)	0,339
IV A st	23 (29,8)	22 (26,5)	45 (28,1%)	0,498
IV B st	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9%)	0,607
Примечание: в локализацию «распространение за пределы одной и более зон» были включены пациенты с распространением на мышцы языка, гортань, крыловидную мышцу, нижнюю челюсть и твердое небо.				

Среди пациентов было 107 мужчин и 53 женщин, соотношение 3:1 (67%: 33%). Большая часть больных имела ECOG статус 0 (43,1%) и в мужской, и в женской популяции. Статус 3 определялся у меньшей части пациентов (6,9%). У большинства пациентов первичный очаг имел ограниченный характер и локализовался в миндалине (26,9%) и небной дужке (25%). Также отмечены случаи опухолевого поражения ротоглотки, выходящие за пределы одной и более зон (14,4%). При анализе локализации опухоли по половому признаку оказалось, что у мужчин опухоль чаще локализовалась в небной миндалине (14,4%), а у женщин – на дужке небной миндалины (16,3%). Пациенты на момент установки клинического диагноза чаще имели III (62-38,7%) или IVA (45 - 28,1%) стадии заболевания. Стадия IVB диагностирована только у 3 человек (1,9%). Реже были выявлены I (20 - 12,5%) и II (30 - 18,8%) стадии опухолевого процесса. При оценке опухоли начальную стадию опухоли T1 имели только 4 (2,5%) пациента, у 61 человека (38,1%) новообразование соответствовало T2 и T3, а T4a выявлена у 51 (31,9%), T4b - 44 больных (27,5%). У 65 (40,6%) больных не было выявлено регионарного метастазирования (N0). Распространенное регионарное метастазирование (N2b/c - N3) отмечено у 45 (28,1%) человек.

Анализ гистологического строения опухоли представлена в Таблице 2. У 59 (44,1%) пациентов отмечена умеренная степень дифференцировки, тенденция к ороговению в 109 (68,1%) наблюдений. По данным ИГХ – исследования ВПЧ-ассоциированный вариант (92 - 57,5%) превалировал над ВПЧ-негативным вариантом (68 - 42,5%). Большая часть пациентов имела мутацию p53 (94 - 58,7%) и PD-L1 позитивный статус (97 - 54,4%). У 63 пациентов (39,4%) пациентов опухоль имела высокую степень пролиферативной активности (Ki-67>60 %).

Таблица 2 – Характеристика гистологического строения опухоли

Признак	Группы больных		p
	1 группа, n=77	2 группа, n=83	
Степень дифференцировки опухоли:			
Высокодифференцированный вариант	30 (39%)	28 (33,7%)	0,598
Умереннодифференцированный вариант	36 (46,8%)	37 (44,6%)	0,876
Низкодифференцированный вариант	11 (14,2%)	18 (21,7%)	0,302
Тип опухоли:			
Ороговевающий тип	56 (72,8%)	53 (36%)	0,292
Неороговевающий тип	21 (27,2%)	30 (64%)	0,292
ВПЧ-статус:			
ВПЧ-ассоциированный вариант	38 (49,3%)	54 (65%)	0,049
ВПЧ-негативный вариант	39 (50,6%)	29 (35%)	0,049

Продолжение Таблицы 2

Уровень пролиферативной активности Ki- 67			
15– 29%	21 (27,2%)	25 (30,1%)	0,742
30–59%	16 (20,8%)	35 (42,2%)	0,059
>60%	40 (52%)	23 (27,7%)	0,022
Мутация p53:			
Выявлена (mut)	36 (46,7%)	68 (82%)	<0,001
не выявлена (wt)	41 (53,3%)	15 (18%)	<0,001
PD-L1-статус >1%:			
выявлен	42 (55,3%)	45 (54,4%)	0,887
не выявлен	34 (44,7%)	38 (45,6%)	0,887

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе лечения все 160 пациентов получили 3 курса трехкомпонентной НПХТ по схеме TRF в 85% случаев (136/160), в 13,7% (22/160) - 2 курса, в 1,3% (2/160) - 1 курс НПХТ. Во время проведения НПХТ зарегистрировано 456 случаев нежелательных явлений (НЯ). Осложнения 1-2 степени имели место в 89,6% (409/456) наблюдений и в 10,4% (47/456) случаев развивались НЯ 3-4 степени тяжести.

Проведение оценки ответа первичной опухоли и метастатических очагов по шкале RECIST 1.1 после окончания 1 этапа лечения показало, что у 153 больных (95,5%) удалось достигнуть контроля заболевания, в 4,4% (7 человек) имело место прогрессирование. При этом первичные опухолевые очаги лучше отвечали на проведение НПХТ, чем метастазы в регионарные лимфоузлы (Таблица 3).

Таблица 3 - Оценка ответа опухолевого процесса после 1 этапа НПХТ

Оценка опухоли	Первичный очаг, n=160	Лимфоузлы, n=96	p
Полная регрессия	31 (19,4%)	7 (7,3%)	0.0103
Частичная регрессия	74 (46,2%)	46 (47,9 %)	0.7975
Стабилизация	48 (30%)	39 (40,6%)	0.1018
Прогрессирование	7 (4,4%)	4 (4,2%)	1.0
Примечание: 64 пациента (40%) не имели поражения регионарных лимфоузлов.			

После оценки общего состояния и результатов лечения, пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы, сопоставимые между собой по полу, возрасту, стадиям заболевания, локализации и распространенности опухоли и ряду других характеристик.

Гистологическая характеристика опухолей у пациентов 1 и 2 групп также статистически значимо не отличалась. Однако у больных 1 группы в 1,7 раза чаще встречались опухоли с Ki67>60% (p=0,022), а также – в 2,7 раза опухоли с отсутствием мутации p53 (p<0,001). Напротив, во 2 подгруппе преобладали (в 1,9 раза, p<0,001) пациенты с опухолями, в которых были выявлены мутации p53. Кроме того, на грани статистической достоверности отмечены различия между группами по ВПЧ-статусу - во 2 группе ВПЧ-ассоциированный вариант встречался в 1,4 раза чаще, чем в 1 группе (p =0,049).

В 1 группе все 77 больных подверглись ХЛТ в лечебном режиме, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2022г). Основная часть (35/77, 45,4%) пациентов 1 группы получила суммарную дозу облучения (СОД) 70 Гр с радиомодификацией цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели (Рисунок 2).

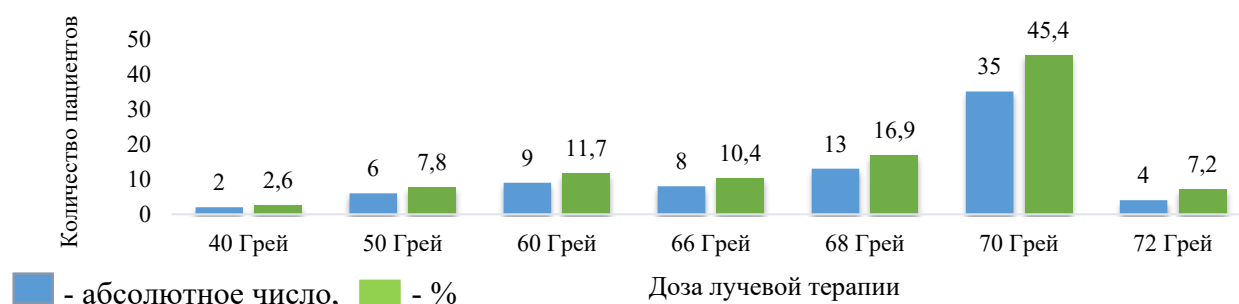


Рисунок 2 – Распределение больных 1 группы в зависимости от полученной дозы облучения

Превалирующими постлучевыми осложнениями были радиоэпителиит и боли в зоне ЛТ, ксеростомия и атрофический фарингит. Чаше осложнения возникали у пожилых пациентов и у пациентов с местно-распространенными опухолями с кахексией и дисфагией. В 2,6% случаях (2/77) на фоне осложнений и тяжелой токсичности доза лучевой терапии составила 40-50 Гр и/или лечение было прекращено. Части больным возникла необходимость в установке назогастрального зонда, гастростомии и трахеостомии.

Через 8 - 12 недель после окончания ХЛТ проведена оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1. Развитие частичного ответа со стороны первичного опухолевого очага удавалось достичь в 1,3 раза чаще (Рисунок 3), чем полной регрессии опухоли ($p > 0,05$). Ответы, расцененные как стабилизация или прогрессирование заболевания, встречались с одинаковой частотой, и наблюдались статистически значимо реже, чем полная резорбция новообразования (в 7,5 раз в обеих группах, $p < 0,001$) или частичный ответ (в 9,7 раза в обеих группах, $p < 0,001$).

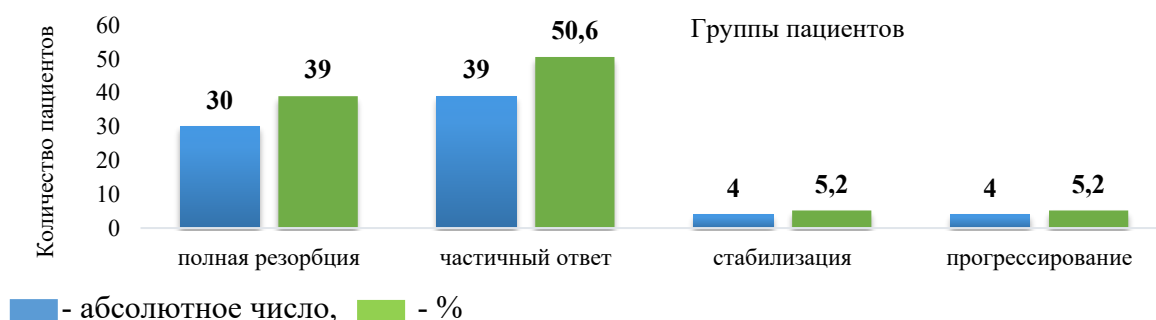


Рисунок 3 – Оценка ответа первичного опухолевого очага на проведенное лечение.

У 25 (32,5%) пациентов исходно не было метастазов в регионарных лимфоузлах. В остальных наблюдениях оценка ответа метастатических лимфоузлов на проведенное лечение показала сходные данные: чаще (в 3,1 раза, $p < 0,001$) удавалось добиться частичной регрессии, чем полной. Количество случаев стабилизации заболевания было меньше, чем наблюдений с частичным ответом на лечение (в 2,8 раза, $p < 0,001$). Случаев прогрессирования заболевания не выявлено.

Пациенты, имевшие частичный ответ или прогрессирование заболевания далее были подвергнуты хирургическому лечению (53/77, 68,8%). В 15,6% наблюдений (12/77) больные отказались от предложенного оперативного вмешательства, посчитав достигнутый в ходе ХЛТ результат удовлетворительным. В 22% случаев (17/77) показаний для хирургического лечения не было в связи с полным регрессом опухоли. Всего в 1 группе выполнено 60 операций, из них на первичном очаге - 17 (17/60, 28,3%), на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования

- 43 (43/60, 71,7%). Наиболее частыми видами оперативных вмешательств были шейная лимфаденэктомия и орофациальная резекция с реконструктивно-пластическим компонентом (РПК). В 4 случаях операция носила нерадикальный характер, что составило 6,7% от всех выполненных хирургических вмешательств (4/60).

РПК применялся в хирургическом лечении у 25 (19,8%), из них у 22 (36,6%) были выполнены реконструктивно-пластические операции, у 1 (1,6%) - микрохирургическая реконструкция и у 2 (3,3%) - видеоассистированные операции. В качестве пластического материала для РПК чаще применялись ротированные кожно-мышечные лоскуты на питающих сосудах (с включением большой грудной, грудино-ключично-сосцевидной мышц) и это было обусловлено высокой эффективностью и надежностью их использования, и риском развития осложнений после ранее проведенной ХЛТ.

В послеоперационном периоде у больных 1 группы в 53,3% случаев (32/60) развились послеоперационные осложнения, чаще отмечены стоматит и краевой диастаз раны.

Во 2 группе после проведения 3 курсов трехкомпонентной НПХТ было прооперировано 83 пациента. Всего выполнено 206 операций: на первичном очаге - 83 (83/206, 40,3%), на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования - 123 (123/206, 59,7%). РПК применялся в 49,8% (101/206) случаев. Чаще всего были проведены реконструктивно-пластические операции - 39 (31%) больным. Микрохирургическая реконструкция выполнена в 23 (18,2%), видеоассистированные операции - в 26 (20,6%), роботическая ассистенция - в 13 (10,3%) случаев. При выполнении операций для реализации РПК предпочтение отдавалось свободным ревааскуляризированным и реиннервированным аутоотрансплантатам (лучевой, ALT, TRAM) с применением микрохирургических техник, которые были использованы в 74,7% (62/83) случаях.

В 8 случаях операция носила нерадикальный характер, что составило 4% от всех выполненных хирургических вмешательств (8/206), ($p > 0,05$ с 1 группой). Эти пациенты были подвергнуты повторным хирургическим вмешательствам. Структура выполненных операций по группам отражена в Таблице 4.

Таблица 4 – Виды оперативных вмешательств по группам

Хирургическое вмешательство	Группа 1, n= 60	Группа 2, n= 206	P
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия	9 (15%)	18 (8,7%)	0.04
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия видеоассистированная	1 (1,6%)	15 (7,3%)	0.19
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия роботассистированная	0	6 (3%)	0.23
Операция Крайла	4 (6,6%)	8 (3,9%)	0.19
Операция Крайла с ангиопластикой	1 (1,6%)	0	0.04
Селективная шейная лимфаденэктомия	0	35 (17%)	<0.001
Глоссэктомия с РПК	6 (10%)	6 (3%)	<0.001
Глоссэктомия с микрохирургической реконструкцией	1 (1,6%)	8 (3,9%)	0.55
Гемиглоссэктомия с РПК	3 (5%)	16 (7,7%)	0.73
Гемиглоссэктомия с микрохирургической реконструкцией	0	12 (5,8%)	0.09
Резекция ротоглотки с РПК	1 (1,6%)	6 (3%)	0.76
Резекция ротоглотки видеоассистированная	1 (1,6%)	11 (5,3%)	0.35

Продолжение Таблицы 4

Резекция ротоглотки роботассистированная	0	7 (3,4%)	0.20
Резекция дна полости рта	3 (5%)	0	<0.001
Резекция дна полости рта с РПК	1 (1,6%)	5 (2,4%)	0.89
Орофациальная резекция с РПК	9 (15%)	3 (1,4%)	<0.001
Резекция нижней челюсти	2 (3,3%)	0	<0.001
Резекция нижней челюсти с микрохирургической реконструкцией	0	3 (1,4%)	0.40
Резекция щеки с РПК	1 (1,6%)	3 (1,4%)	0.75
Трахеостомия	8 (13,3%)	42 (20,4%)	0.59
Гастростомия	3 (5%)	2 (1%)	0.02
РЧА опухоли	5 (8,3%)	0	<0.001
Ларингфарингэктомия с РПК	1 (1,6%)	0	0.04
Подмышечная лимфаденэктомия	1 (1,6%)	0	0.04

Как показал анализ выполненных оперативных вмешательств по группам выявлено превалирование органосохранных операций с РПК, в том числе микрохирургических реконструкций во 2 группе по отношению к органосохраняющим операциям в 1 группе. Также отмечено, что у 52,3% пациентов 2 группы после НПХТ произошло рестадирирование опухолевого процесса, что позволило изменить объем хирургического вмешательства, вплоть до туморэктомии и селективных лимфодиссекций, и применить миниинвазивные хирургические технологии и РПК без снижения радикальности.

В послеоперационном периоде у больных 2 группы в 20,4% (42/206) случаев имели место послеоперационные осложнения, частота возникновения которых была статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в 1 группе. Следует отметить, что клиническое течение послеоперационных осложнений у больных 2 группы было менее тяжелым, чем в 1 группе, что связано с отсутствием ХЛТ компонента и более ранними сроками проведения операций.

Пациентам 2 группы ($n=82$) после хирургического лечения проведена адъювантная ПХТ по схеме TRF. Большая часть больных (76,8% - 63/82) получила 3 курса ПХТ, в 23,3% (19/82) - 2 курса ПХТ, в связи с развитием выраженной токсичности и НЯ 2-3 степени (стоматит, анемия, лейкопения, нарушения ритма сердца и другие проявления кардиотоксичности). Всего проведено 227 курсов ПХТ. Развившиеся НЯ в 56,8% (25/44) имели 1-2 степень тяжести по СТСАЕ 5.0, что свидетельствовало о низкой токсичности и хорошей переносимости применяемой комбинации препаратов. НЯ чаще имели место у возрастных и ослабленных пациентов, а также у пациентов после обширных хирургических вмешательств.

Проведено сравнение степени выраженности патоморфоза первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов у больных 1 и 2 групп. Установлено, что в 1 группе в опухолевом очаге имела место, преимущественно, 2 степень лечебного патоморфоза ($p=0,0028$ со 2 группой), а во 2 группе чаще был зарегистрирован патоморфоз 4 степени ($p=0,028$ с 1 группой). Напротив, в удаленных лимфоузлах в обеих группах превалировал патоморфоз 2 степени ($p > 0,05$), но во 2 группе часто наблюдался и патоморфоз 1 степени ($p=0,012$ с 1 группой), что подтверждало необходимость проведения у этих пациентов адъювантной полихимиотерапии (Таблица 5).

Таблица 5 - Лечебный патоморфоз в операционном материале больных 1 и 2 групп

Степень патоморфоза	Первичный очаг		Регионарные метастатические лимфоузлы	
	1 группа n=41	2 группа n=83	1 группа n=42	2 группа n=76
1 степень	5 (12,2%)	5 (6%)	3 (7,2%)	20 (26,3%)* ¹⁻²
2 степень	20 (48,8%)	18 (21,7%)* ¹⁻²	19 (45,2%)	27 (35,5%)
3 степень	9 (22%)	28 (33,7%)	11 (26,2%)	10 (13,2%)
4 степень	7 (17%)	32 (38,5%)* ¹⁻²	9 (21,4%)	19 (25%)
Примечание: * – различия между группами статистически значимы (p<0,05)				

Проведен анализ выраженности лечебного патоморфоза в зависимости от ИГХ статуса опухоли в сравнении по группам (Таблица 6).

Таблица 6 - Лечебный патоморфоз в препаратах первичной опухоли и пораженных лимфоузлах больных 1 и 2 групп с различным ВПЧ-статусом

1 группа (n=83)				
Степень лечебного патоморфоза	p16+, n=42		p16-, n=41	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	1	2	3	4
1 степень	2 (4,8%)	1 (2,3%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)
2 степень	7 (16,7%)	7 (16,7%)	13 (31,7%)	12 (29,3%)
3 степень	5 (11,9%)	6 (14,2%)	4 (9,7%)	5 (12,2%)
4 степень	7 (16,7%)	7 (16,7%)	0* ¹⁻³	2 (4,9%)* ³⁻⁴
2 группа (n=158)				
Степень лечебного патоморфоза	p16+, n=101		p16-, n=57	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	5	6	7	8
1 степень	2 (2%)	9 (8,9%)* ⁵⁻⁶	3 (5,3%)	10 (17,5%)* ^{7-8, **1-2}
2 степень	10 (9,9%)	18 (17,8%)	8 (14%)* ¹⁻²	9 (15,8%)
3 степень	16 (15,8%)	6 (6%)* ⁵⁻⁶	12 (21%)	4 (7%)* ⁷⁻⁸
4 степень	26 (25,7%)	14 (13,9%)* ⁵⁻⁶	6 (10,5%)* ^{5-7, **1-2}	5 (8,9%)
Примечание: *-различия статистически значимы внутри групп по подгруппам (p<0,05), ** -различия статистически значимы между 1 и 2 группами (p<0,05)				

Таким образом, в нашем исследовании ВПЧ-ассоциированные опухоли оказались более чувствительны к противоопухолевой терапии и чаще удавалось достичь полного лечебного патоморфоза, чем при лечении ВПЧ-негативных больных. Обе схемы лечения - НПХТ и адъювантная ПХТ в сочетании с ХЛТ оказались равно эффективны в количестве случаев достижения патоморфоза 4 степени. Проведена оценка лечебного патоморфоза в препаратах больных с разным PD-L1 статусом первичной опухоли и регионарных лимфоузлов (Таблица 7).

Таблица 7 - Лечебный патоморфоз в препаратах больных 1 и 2 групп с разной экспрессией PD-L1 в первичной опухоли и пораженных лимфоузлах

1 группа (n= 42)				
Степень лечебного патоморфоза	PD-L1+, n= 12		PD-L1-, n= 30	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	1	2	3	4
1 степень	0	0	2 (6,7%)	1 (3,3%)
2 степень	1 (8,2%)	2 (16,7%)	6 (20%)	5 (16,7%)
3 степень	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (10%)	4 (13,3%)
4 степень	3(25%)	2 (16,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)

Продолжение Таблицы 7

2 группа (n= 101)				
Степень лечебного патоморфоза	PD-L1+, n= 36		PD-L1-, n= 65	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	5	6	7	8
1 степень	1 (2,8%)	3 (8,3%)	1 (1,5%)	6 (9,2%)* ⁷⁻⁸
2 степень	6 (16,7%)	6 (16,7%)	4 (6,2%)	12 (18,5%)* ⁷⁻⁸
3 степень	5 (13,9%)	1 (2,8%)	11 (16,9%)	5 (7,7%)
4 степень	7 (19,4%)	7 (19,4%)	19 (29,2%)	7 (10,8%)* ⁷⁻⁸
Примечание: *-различия статистически значимы внутри групп по подгруппам (p<0,05)				

Полученные данные свидетельствовали о том, что трехкомпонентная НПХТ является равно эффективной НПХТ в сочетании с ХЛТ для пациентов с разным PD-L1 статусом.

Не выявлено в 1 группе различий степени патоморфоза первичного очага и лимфоузлов при p53wt опухолях, а также при сравнении p53wt и p53mut новообразованиях (Таблица 8).

Таблица 8 - Лечебный патоморфоз в препаратах первичной опухоли и пораженных лимфоузлов с разным p53 статусом у больных 1 и 2 групп

1 группа (n= 40)				
Степень лечебного патоморфоза	p53wt, n= 20		p53mut, n= 22	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	1	2	3	4
1 степень	0	1 (5%)	2 (9,1%)	0* ³⁻⁴
2 степень	2 (10%)	2 (10%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)
3 степень	3 (15%)	4 (20%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)
4 степень	4 (20%)	4 (20%)	3 (13,6%)	3 (13,7%)
2 группа (n= 101)				
Степень лечебного патоморфоза	p53wt, n= 20		p53mut, n= 81	
	Первичный очаг	Лимфоузлы	Первичный очаг	Лимфоузлы
	5	6	7	8
1 степень	1 (5%)	2 (10%)	1 (1,2%)	7 (8,6%)* ^{7-8,**1-2}
2 степень	0** ¹⁻²	5 (25%)* ⁵⁻⁶	10 (12,4%)* ⁵⁻⁷	13 (16,1%)
3 степень	4 (20%)	1 (5%)	12 (14,8%)	5 (6,2%)
4 степень	5 (25%)	2 (10%)	21 (25,9%)	12 (14,8%)
Примечание: *-различия статистически значимы внутри групп по подгруппам (p<0,05), **.-различия статистически значимы между 1 и 2 группами (p<0,05)				

Таким образом, применение дополнительного компонента ХЛТ после НПХТ у больных с разным p53 статусом опухоли не имело преимуществ перед НПХТ и не улучшало результаты лечения.

Сравнение степени выраженности патоморфоза в 1 и 2 группах при опухолях с различным уровнем Ki-67, оцененным в 1 (15–29%), 2 (30–59%) или 3 балла (>60%) не выявило статистически достоверных различий в первичном очаге и регионарных лимфоузлах. При оценке показателей в 1 группе лучшая степень патоморфоза 4 степени была достигнута при опухолях с Ki-67 1 балл, чем при новообразованиях с Ki-67 3 балла (p=0,033). Во 2 группе частота полной регрессии не различалась при опухолях с разным уровнем Ki-67.

Полученные данные убедительно свидетельствовали о том, что использование трехкомпонентной НПХТ с ХЛТ не имеет значимых преимуществ для улучшения ближайших

результатов лечения по сравнению с проведением только НПХТ. Наилучшие результаты лечения удается получить при p16-позитивных опухолях. Другие морфогенетические оказываются менее значимы для достижения полного регресса первичного очага, но наличие PD-L1– опухолей сопровождается худшим ответом со стороны регионарных лимфоузлов, что требует применения хирургического компонента лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Наблюдение пациентов 1 и 2 групп в течение 3 лет после окончания лечения выявило прогрессирование заболевания в 1,5 раза чаще ($p=0,044$) у больных 1 группы - в 32,5% (52/160) случаев, а во 2 группе только в 21,3% (34/160).

В течение первых 3-х месяцев после лечения рецидивы или продолжение опухолевого роста имело место в 3 раза чаще ($p=0,039$) у больных 2 группы, не получавших ХЛТ. Однако через 12 месяцев и 24 месяца отмечена тенденция к увеличению числа случаев прогрессирования РР в 2,2 раза ($p>0,05$) и 2,7 раза ($p>0,05$) соответственно у больных 1 группы. У пациентов, которым после НПХТ не выполнялось оперативное лечение, статистически значимо чаще выявлено прогрессирование опухолевого процесса после 12 ($p<0,0001$) и 24 ($p<0,001$) месяцев по сравнению с первыми тремя месяцами после окончания лечения. Индивидуальный анализ показал, что прогрессия заболевания в 1 группе выявлялась преимущественно в первые 4-7 месяцев после окончания лечения.

В обеих группах неблагоприятный отдаленный исход заболевания достоверно чаще ($p<0,0001$) наблюдался у лиц, исходно имевших местнораспространенный опухолевый процесс (80,8% 42/52 и 55,9%, 19/34), чем у больных с локальными формами заболевания (19,2%, 10/52 и 14,7%, 5/34). В 1 группе данные различия прослеживались со II стадии, во 2 группе - начиная с III стадии, различия между группами при II-IV стадиях были недостоверны ($p>0,05$). Однако во 2 группе в 8,8% (3/34) выявлена прогрессия опухоли на I стадии ($p=0,008$ с 1 группой), что указывало на преимущество включения ХЛТ в состав терапии I стадии рака ротоглотки.

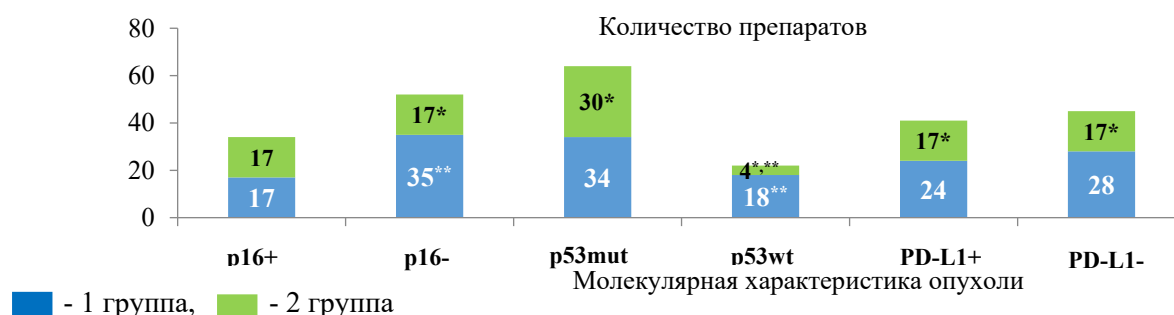
Проведена оценка характера прогрессирования опухолевого процесса в 1 и 2 группе. В 1 группе отсутствие хирургического компонента лечения у части пациентов сопровождалось преимущественным ростом местных рецидивов опухоли - в 18 раз ($p<0,001$) по сравнению со 2 группой (Таблица 9). Отсутствие ХЛТ во 2 группе приводило к статистически значимому увеличению числа случаев продолженного роста опухоли ($p=0,048$) по сравнению с 1 группой больных. Этот вид прогрессирования заболевания был преимущественным во 2 группе. Частота других видов прогрессирования в 1 и 2 группах не имела статистически значимых различий.

Таблица 9 - Вид прогрессии заболевания у больных 1 и 2 групп

Вид прогрессии	Группа 1, n=52	Группа 2, n=34
Продолженный рост	13 (25%)	15 (44,1%)* ¹⁻²
Местный рецидив	18 (34,6%)	1 (2,9%)* ¹⁻²
Метастазы в регионарные лимфоузлы	7 (13,5%)	7 (20,6%)
Метастазы в легкие	6 (11,5%)	2 (5,9%)
Рецидив опухоли+метастазы в регионарные лимфоузлы/легкие	4 (7,7%)	3 (8,8%)
Продолженный рост+метастазы в регионарные лимфоузлы/ легкие	4 (7,7%)	6 (17,6%)
Примечание: *-различия статистически значимы между 1 и 2 группой ($p<0,05$)		

Все типы прогрессирования заболевания в обеих группах чаще имели место у лиц с выходом опухоли за пределы одной зоны и у больных с локализацией в ямке надгортанника, по сравнению с другим расположением первичной опухоли. Реже всего любые виды прогрессии заболевания встречались у пациентов 1 группы с опухолями боковой стенки ротоглотки, а во второй 2 группе - локализации новообразования в области мягкого неба. У больных с первичной локализацией очага в области небной дужки в 1 и 2 группах случаев прогрессии новообразования не зарегистрировано.

Препараты прогрессирующих и рецидивирующих опухолей были подвергнуты повторному ИГХ исследованию (Рисунок 4).



Примечание: *- различия статистически значимы при сравнении показателей 1 и 2 групп ($p < 0,05$), ** - различия статистически значимы в пределах одной группы между подгруппами p16+/p16-, p53mut/ p53wt, PD-L1+ / PD-L1- ($p < 0,05$)

Рисунок 4 - Молекулярная характеристика прогрессирующих новообразований на основании данных исследования препаратов больных 1 и 2 групп

Таким образом, анализ результатов трехлетнего наблюдения пациентов показал, что в 1 группе прогрессия заболевания наблюдалась чаще у больных III-IV стадией. Первичная опухоль располагалась в ямке надгортанника или опухоль, занимала более одной зоны, при молекулярном портрете опухоли p16–PD-L1–p53mut (дважды негативный), прогрессия имела место в течение первого года наблюдения (4-7 месяцев) и проявлялась, преимущественно, местным рецидивом опухоли. Во 2 группе неудовлетворительные результаты лечения чаще имели место у пациентов с IV стадией при первичной локализации опухоли в ямке надгортанника с наличием p53mut, преобладал продолженный вид роста карциномы.

Последующее наблюдение и подведение итогов исследования через 5 лет после окончания лечения позволило получить более точные данные об особенностях течения РР и разработать молекулярную классификацию этой группы заболеваний, позволяющую более дифференцированно подходить к назначению противоопухолевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Через 5 лет после окончания лечения не имели прогрессирования или рецидива заболевания 74 пациента: в 1 группе - 33,8% (25/77) и в 1,96 раза больше ($p = 0,001$) во 2 группе - 66,2% (49/83).

В 1 группе не выявлено статистически значимых отличий в общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БВ) у пациентов разного возраста (Рисунок 5 А, Б), но после 24 месяцев от окончания лечения прослеживалась тенденция к увеличению ОВ у больных более молодого возраста (до 60 лет). Во 2 группе также не выявлено различий ($p > 0,05$) ОВ и БВ у

больных моложе и старше 60 лет (Рисунок 6 А, Б). Прослеживалась тенденция к увеличению ОВ лиц моложе 60 лет после 13 месяцев от окончания противоопухолевого лечения.

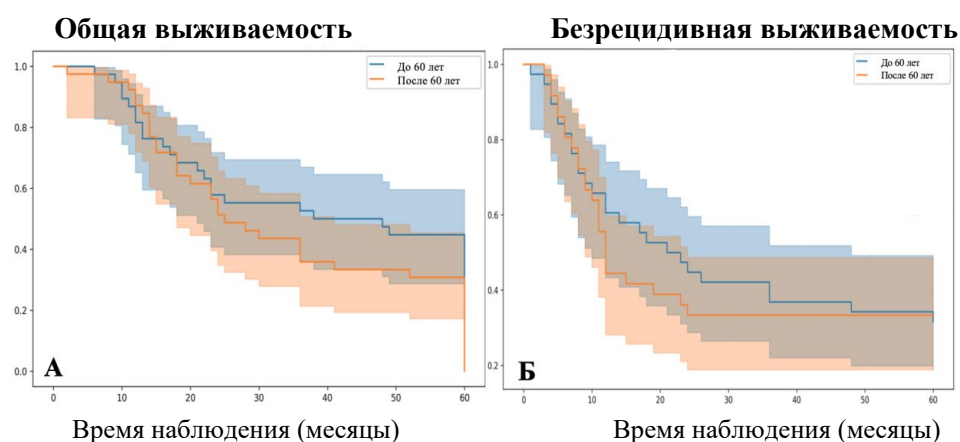


Рисунок 5 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных разного возраста 1 группа

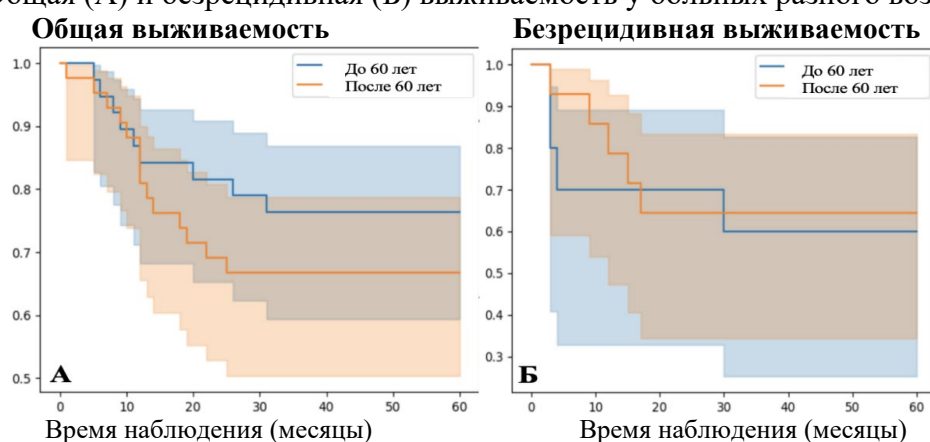


Рисунок 6 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных разного возраста 2 группа

При сравнении количества пациентов в 1 и 2 группах, имевших разную стадию заболевания, статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$). Однако в 1 группе наименьшее число выживших пациентов было среди лиц с IV стадией, причем разница составила 7 раз по сравнению с начальными стадиями ($p = 0,015$ с III стадией, $p < 0,0001$ с I-II стадиями). Во 2 группе прослеживалась тенденция к увеличению абсолютного количества выживших больных в III стадии. Число лиц с IV стадией заболевания было в 2 раза меньше ($p = 0,017$), чем суммарно в I-II стадиях (Рисунок 7).



■ - 1 группа, ■ - 2 группа

Примечание: * - различия статистически значимы в пределах одной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 7 - Количество больных 1 и 2 групп с различными стадиями заболевания, проживших 5 лет после окончания лечения

У пациентов, проживших 5 лет без прогрессирования опухолевого процесса в 1 группе исходно новообразование чаще располагалось в миндалине и в 3,2 раза реже ($p = 0,008$), по

сравнению с предыдущей группой, занимало более одной зоны. Во 2 группе у выживших пациентов чаще первичная опухоль локализовалась в ямке надгортанника - в 2,2 раза чаще, чем в миндалине ($p<0,001$) и в 4,1 раза чаще ($p<0,001$), чем был выявлен местнораспространенный процесс. В 1 группе среди выживших пациентов было больше, чем во 2 группе, лиц с карциномой миндалины ($p=0,035$), а во 2 группе - с опухолью ямки надгортанника (в 3,6 раза, $p=0,028$).

Анализ графиков Каплана-Майера показал, что наиболее низкий показатель 5-летней ОВ наблюдался у больных 1 группы с первичной локализацией опухоли в области задней стенки ротоглотки (37 месяцев). Наиболее короткая БВ в 1 группе зарегистрирована у лиц с первичной локализацией опухоли в задней стенке ротоглотки (24 месяца) и в области нижней челюсти (48 месяцев) при опухолях, поражающих более 1 зоны, но логранговый тест не показал статистически значимых отличий БВ для данных локализаций ($p>0,05$). Прослеживалась тенденция к повышению ОВ и БВ у больных с локализацией первичного очага в миндалинах.

Таким образом, проведение НПХТ и последующего хирургического вмешательства обеспечивало увеличение в 1,96 раза количества больных, проживших 5 лет без признаков рецидива или прогрессирования заболевания.

Проанализированы гистологические препараты выживших пациентов. В 1 группе опухоли p16+ были выявлены в 5 раз чаще, чем p16- ($p<0,0001$), а PD-L1+ карциномы - в 4 раза чаще ($p=0,001$), чем PD-L1-. Во 2 группе в 3 раза чаще ($p<0,0001$) встречались опухоли p16+p53wt, чем новообразования p16-p53mut (Рисунок 8).

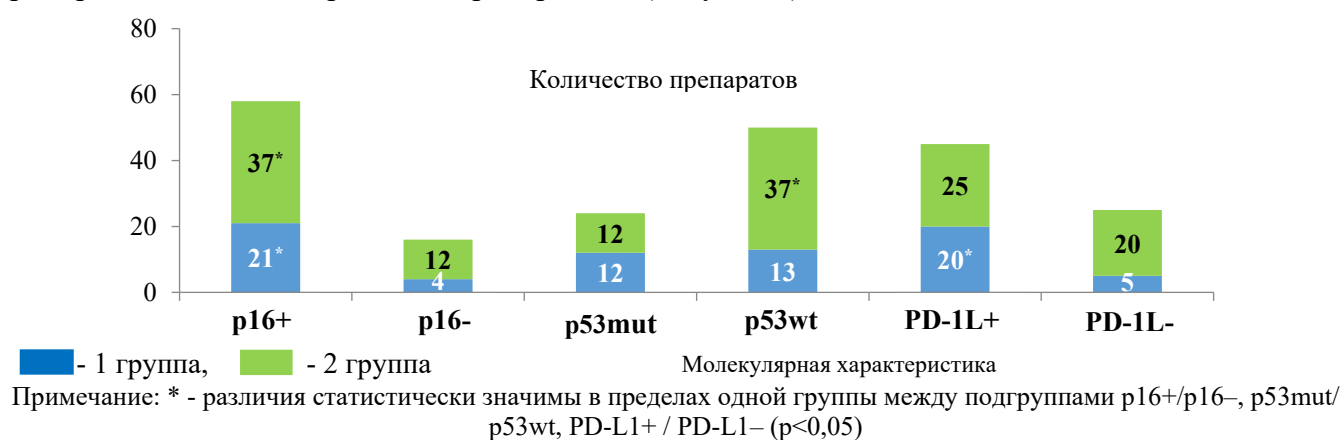


Рисунок 8 - Молекулярная характеристика опухолей выживших пациентов в 1 и 2 группах

Анализ молекулярного портрета опухолей, выживших больных показал, что в обеих группах преобладали опухоли p16+PD-L1+p53wt, при этом число PD-L1+ новообразований в 1 и 2 группах статистически значимо не отличалось, а количество PD-L1- карцином во 2 группе было в 4 раза больше ($p>0,05$), чем в 1 группе.

Оценка кривых Каплана-Майера у больных с разными молекулярными характеристиками опухоли показала, что статус опухоли p16+ и p53wt является независимым предикторным фактором, определяющим увеличение общей и/или безрецидивной выживаемости больных, получивших различную противоопухолевую терапию. Выявленные особенности прогнозирования ответа опухолей с различным молекулярным портретом должны учитываться при планировании лечения больных РР при первичной диагностике и у больных с рецидивами.

На основании результатов проведенного исследования нами разработана и предложена морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака ротоглотки, согласно которой можно выделить 4 основных типа заболевания, каждый из которых в свою очередь складывается из двух подтипов молекулярной характеристики опухоли:

1. Вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный):

- (a) подтип 1a (p16+ PD-L1– p53wp),
- (b) подтип 1b (p16+ PD-L1– p53mut).

2. Иммуногенный:

- (a) подтип 2a (p16–PD-L1+ p53wp),
- (b) подтип 2b (p16–PD-L1+ p53 mut).

3. Дважды позитивный:

- (a) подтип 3a (p16+ PD-L1+ p53wp),
- (b) подтип 3b (p16+ PD-L1+ p53mut).

4. Дважды негативный:

- (a) подтип 4a (p16–PD-L1– p53wp),
- (b) подтип 4b (p16–PD-L1– p53mut).

Выделенные морфогенетические типы РР отличаются по клиническому течению и ответу на проводимую терапию и позволяют персонализировать выбор лечебной тактики пациентов.

Вирус ассоциированный тип соответствует ВПЧ-позитивному РР с позитивной экспрессией белка p16 в опухолевых клетках, которые хорошо отвечают на противоопухолевую терапию, а больные имеют наиболее высокую ОВ и БВ, особенно в тех случаях, когда имеет место сочетание p16+p53wt.

Иммуногенный тип относится к p16–карциномам. Этот тип также обладает высокой чувствительностью к НПХТ и достаточно продолжительной ОВ и БВ. Но у больных, имеющих p53mut карциномы, вероятность достижения полного лечебного патоморфоза значительно снижается, а длительность ОВ и БВ сокращается.

Дважды позитивный тип связан с наличием ВПЧ-позитивного статуса и высокого уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, характеризуется благоприятным прогнозом и чувствительностью к проводимому лечению.

Дважды негативный тип не экспрессирует белок p16INK4A, характеризуется негативной или слабой экспрессией PD-L1, имеет агрессивное течение, малочувствителен к НПХТ, полный патоморфоз опухоли достигается редко.

На данную классификацию оформлен патент на изобретение.

Исходя из предложенной морфогенетической классификации и анализов результатов исследования нами разработан и предложен следующий алгоритм выбора комбинированного лечения рака ротоглотки.

На первом этапе осуществляется определение морфогенетического типа РР в биоптате опухоли. Если был выявлен 4a или 4b подтипы - на первом этапе лечения предпочтительным

является хирургическое вмешательство. В остальных случаях – трехкомпонентная НПХТ 3 курса по схеме TRF с последующим хирургическим лечением.

В полученном послеоперационном материале необходимо оценить:

1. Размеры первичного очага,
2. Состояние регионарных лимфоузлов: наличие или отсутствие метастазов,
3. Наличие благоприятных предикторов заболевания: отсутствие периневральной, лимфоваскулярной, сосудистой инвазии, в молекулярном портрете опухоли: p16+ PD-L1+ p53wt,
4. Наличие неблагоприятных предикторов (НП) заболевания: периневральная, лимфоваскулярная, сосудистая инвазия, в молекулярном портрете опухоли: p16– PD-L1– p53mut,
5. Степень опухолевого патоморфоза при проведении хирургического лечения.

Понятие предикторы благоприятного течения заболевания заимствованы из клинических рекомендаций МЗ РФ от 2022г.

У больных с опухолями небольших размеров без метастазов в регионарные лимфоузлы и отсутствием НП возможно динамическое наблюдение. В случаях местнораспространенного процесса с поражением лимфоузлов и наличии НП показана послеоперационная ХЛТ. Пациентам с опухолями, имеющими низкий патоморфоз и НП также целесообразно проведение ХЛТ, а при наличии выраженного патоморфоза и отсутствии НП – 3 курса адъювантной химиотерапии по схеме TRF.

Таким образом, предложенная методика может быть использована для стратификации пациентов по группам риска и являться критерием индивидуального выбора при назначении комбинированного лечения больных раком ротоглотки.

Проведенные нами исследования показали, что использование трехкомпонентной НПХТ в сочетании с хирургическим компонентом позволяет повысить трех- и пятилетнюю выживаемость больных раком ротоглотки. Проведение НПХТ в сочетании с ХЛТ не улучшает отдаленные результаты лечения (Рисунок 9).

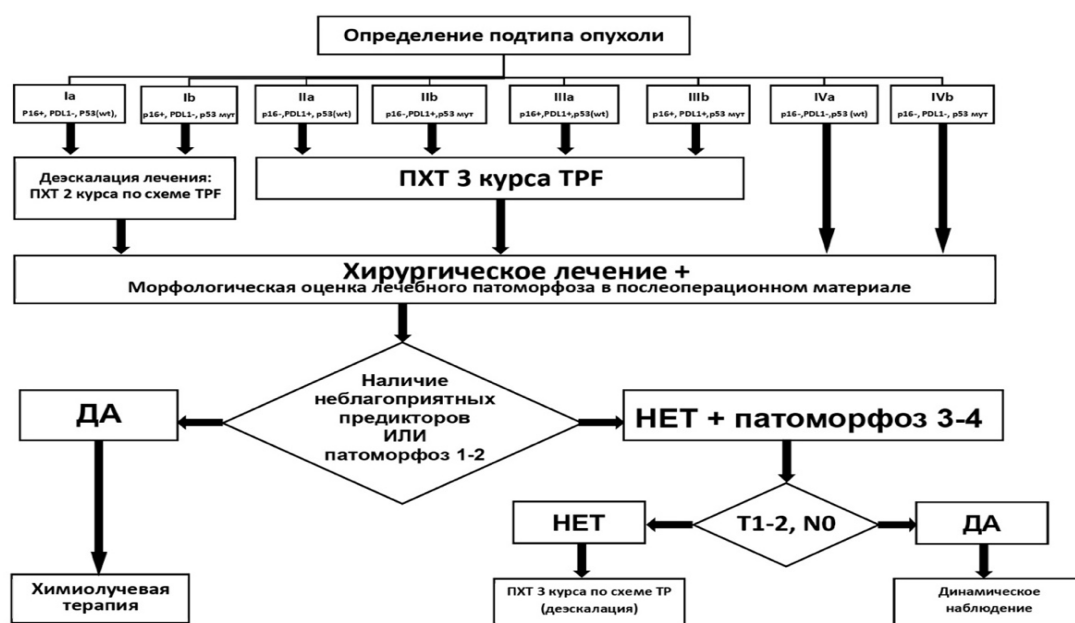


Рисунок 9 - Алгоритм комбинированного лечения рака ротоглотки на основе морфогенетической классификации

ВЫВОДЫ

1. Применение рекомендованной ХЛТ в лечении рака ротоглотки в 44,1% сопровождается системными осложнениями и нежелательными явлениями, не достигает полной регрессии опухоли, что требует агрессивного хирургического лечения.
2. Применение трехкомпонентной НПХТ обеспечивает достижение 4 степени лечебного патоморфоза в 4,5 раза чаще ($p<0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы и позволяет провести рестадирование опухолевого процесса в 52,3 % случаев.
3. Предоперационная трехкомпонентная ПХТ в благоприятных группах прогноза позволяет выполнить миниинвазивные видеоассистированные и роботассистированные оперативные вмешательства в объеме туморэктомии в 30,9 % случаев и реконструктивные операции в 49,8% случаев. При этом отмечено 20,4% случаев осложнений, против 53,3% в контрольной группе ($p<0,05$).
4. Разработанный алгоритм лечения рака ротоглотки с применением трехкомпонентной НПХТ позволяет выделить группу пациентов, подлежащих органосохранному функционально щадящему лечению в 68% случаев по сравнению с контрольной группой - 32% ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении лечебной тактики у больных раком ротоглотки необходимо проводить фенотипическое профилирование опухолей с выделением четырех основных типов: вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный, иммуногенный, дважды позитивный, дважды негативный, что позволяет применить персонализированный подход и достичь лучших результатов лечения.
2. При наличии благоприятных морфогенетических предикторов прогноза первой опцией комбинированного лечения следует рассматривать проведение неоадьювантной ПХТ.
3. В клинических ситуациях с неблагоприятным морфо-фенотипическим портретом опухоли, низком ответе на проведение НПХТ и сомнительной резектабельностью вторым этапом комбинированного лечения следует применять ХЛТ.
4. При ответе опухоли более 50% на проведения НПХТ у больных раком ротоглотки показано проведение хирургического лечения с использованием миниинвазивных техник и реконструктивно-пластического компонента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ретроспективный анализ влияния экспрессии белка p16 на лекарственный патоморфоз у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи / В. И. Столяров, Ю. С. Агакина, С. И. Самойлова, Н. С. Сукорцева, И. В. Решетов // **Head and Neck / Голова и шея. Российское**

издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». - 2023. – Т. 11. - № 2. - С. 31-37. [Scopus]

2. Клинико-морфологическая классификация плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки на основе фено-генотипических предикторов / С. И. Самойлова, **Н. С. Сукорцева**, О. В. Самойлова, Т. А. Демура, И. В. Решетов, М. И. Диденко // **Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.** Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». - 2024. – Т. 12. - № 2. - С. 47-55. [Scopus]

3. Перспективы применения и клиническая значимость морфологических предикторов и молекулярных биомаркеров плоскоклеточного рака языка / Сюй Щицзюнь, С. И. Самойлова, И. В. Решетов, Хан Юйяо, Д. Н. Давидюк, Ян Синь, П. Т. Нводо, **Н. С. Сукорцева**, Т. А. Демура // **Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.** Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». - 2025. - Т. 13. - № 2. - С. 166-174.

4. **Патент на изобретение № 2857938**, Российская Федерация, МПК G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/577 (2006.01) G01N 1/30 (2006.01). Способ прогнозирования эффективности комбинированного лечения плоскоклеточного рака языка и ротоглотки по схеме TRF с лимфаденэктомией – **№ 2025122286: заявл. 12.08.2025 : опубл. 13.03.2026** / Самойлова С. И., Решетов И. В., **Сукорцева Н. С.**, Демура Т. А., Давидюк Д. Н., Прешес Т. Н., Сюй Щ. Ц., Хан Ю.

5. Видео-ассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки / И. В. Решетов, **Н. С. Сукорцева**, И. В. Пономарев, М. И. Соколова, В. И. Павлова // **Опухоли головы и шеи.** -2025. - Т. 15. - № 3. - С. 59-64. [Scopus]

6. Клинико-морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки / С. И. Самойлова, Щ. Сюй, И. В. Решетов, Ю. Хан, Д. Н. Давидюк, П. Т. Нводо, **Н. С. Сукорцева**, Т. А. Демура, М. И. Диденко, О. В. Самойлова // **Head and Neck / Голова и шея. Российское издание.** Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». - 2025. – Т. 13. - № 3. - С. 9-19. [Scopus]

7. Прогностическая значимость исследований CD44 и СК19 при плоскоклеточном раке головы и шеи / Ю. Хань, С. И. Самойлова, И. В. Решетов, Щ. Сюй, Д. Н. Давидюк, С. Ян, П. Т. Нводо, **Н. С. Сукорцева**, Т. А. Демура // Южно-Российский онкологический журнал. - 2026. – Т. 7, - №1, - С. 95-110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РР – рак ротоглотки

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЛТ – лучевая терапия

НПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

TRF - схема химиотерапии: Taxanes (таксаны), Platinum (препараты платины), Fluorouracil (5-фторурацил)

ОВ – общая выживаемость

БВ – безрецидивная выживаемость

ПХТ - полихимиотерапия

ВПЧ – вирус папилломы человека

РФ – Российская Федерация

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

TNM – (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация ЗНО

PD-L1 - лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (англ. Programmed (cell) Death Ligand1)

Ki-67 - клеточный маркер пролиферации

РПК - реконструктивно-пластический компонент

p16 - экспрессия белка p16 в опухоли

p53 - ген-супрессор опухолевого роста

p53wt - (от англ. wild-type) «дикий тип» гена p53

p53mut – (англ. mutated) мутированный ген p53

Гр – (Грей) единица измерения дозы поглощенной радиации

p – (англ. p-value) статистическая значимость

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ECOG – оценка состояния больного по шкале (англ. Eastern Cooperative Oncology Group)

СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

RECIST 1.1 - критерии оценки ответа солидных опухолей (англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

НЯ – нежелательные явления

СТСАЕ 5.0 – международная классификация оценки степени тяжести побочных эффектов в процессе онкологического лечения разработанная Национальным институтом рака США (NCI)

СОД – суммарная доза ионизирующего излучения

ALT-flap – (англ. Anterolateral Thigh Flap) переднебоковой (антеролатеральный) лоскут бедра

TRAM-flap – (англ. Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap) поперечный лоскут прямой мышцы живота

НП – неблагоприятные предикторы