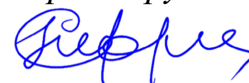


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Сукорцева Наталья Сергеевна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Эпидемиология и факторы риска развития рака ротоглотки.....	16
1.2 Особенности клинического течения и молекулярный портрет опухолей ротоглотки.....	18
1.3 Хирургическое лечение рака ротоглотки.....	23
1.4 Реконструктивно-пластические операции при опухолях ротоглотки.....	26
1.5 Химиолучевая терапия в лечение опухолей ротоглотки.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Материалы и дизайн исследования.....	35
2.2 Этапы исследования.....	36
2.2.1 Критерии отбора больных для включения в исследование.....	37
2.2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	39
2.3 Методы исследования.....	42
2.4 Методы статистической обработки.....	43
ГЛАВА 3. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.....	45
3.1. Характеристика результатов первого и второго этапов лечения пациентов.....	45
3.1.1 Результаты лечения пациентов на первом этапе.....	45
3.2 Результаты второго этапа лечения пациентов.....	50
3.2.1 Клинические результаты лечения пациентов 1 группы.....	50
3.2.2 Клинические результаты лечения 2 группы больных.....	58
3.3 Морфологическая оценка послеоперационного материала у больных 1 и 2 групп.....	64
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 1 И 2 ГРУПП.....	81
4.1 Результаты трехлетнего наблюдения пациентов.....	81
4.2 Результаты пятилетнего наблюдения пациентов.....	89
4.3 Морфо-генетическая классификация плоскоклеточного рака ротоглотки.....	107

4.4 Алгоритм комбинированного лечения рака ротоглотки на основе морфогенетической классификации.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Злокачественные опухоли органов головы и шеи (ОГШ) в структуре общей заболеваемости злокачественными заболеваниями в России занимают 6 место и составляют 20-25% случаев. По данным статистики в 2024 году в России было первично выявлено 2969 случаев заболевания раком ротоглотки (РР). Несмотря на то, что рак ротоглотки относится к визуально доступным локализациям, 75-80% пациентов диагностируется в III-IV стадиях заболевания. Одногодичная летальность пациентов данной локализации составляет от 27 до 35% [1]. Несмотря на применяемые методы лечения, пятилетняя выживаемость данной когорты пациентов остается очень низкой и колеблется между 15% и 35% [2]. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2024г. и рекомендациям Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network), рекомендуемым и эффективным способом лечения больных плоскоклеточным раком ротоглотки в течение длительного времени остается комбинированный метод, основанный на сочетании лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) на первом этапе с последующим хирургическим лечением при его неэффективности.

65,8% больных раком ротоглотки в 2024г. были пролечены по радикальной программе именно комбинированным методом и химиолучевой терапией [124]. Данная схема лечения довольно эффективна, но имеет довольно агрессивное локорегионарное воздействие на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования без учета воздействия на развитие субклинических висцеральных микрометастазов и без исследования прогностических морфогенетических предикторов прогноза течения заболевания.

Однако важно учитывать тот факт, что ближайшие и отдаленные последствия ЛТ и ХЛТ, в виде тяжелых остеорадионекрозов костей лицевого скелета, ксеростомии и дисфагии, нестабильности ортопедических стоматологических конструкций, лимфостаза и деформаций мягких тканей лица и шеи, ограничение в

проведении одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических оперативных вмешательств в зоне проведенной ранее лучевой терапии, являются большой проблемой для пациентов, перенесших данный вид лечения рака ротоглотки. Это значительно снижает качество жизни данной группы пациентов и порой снижает их выживаемость или является причиной смерти.

Немаловажным фактом является еще и тот факт, что РР всё чаще поражает трудоспособное социально активное молодое население ввиду увеличения и изменения этиологических факторов развития данного заболевания. В современной онкологии, кроме основной задачи - полного излечения от злокачественной опухоли и продления жизни пациента, также является и сохранение высокого качества жизни пациента, путем сохранения формы и функции пораженного органа без снижения радикальности лечения в сочетании с основным специальным лечением. Пациентам молодого возраста небезразличны отсроченные последствия лучевого повреждения и важно высокое качество жизни, работоспособность и быстрая социальная адаптация. Существующие методы лечения РР, включающие лучевую терапию и агрессивную хирургию, не могут в полной мере отвечать запросу времени.

Таким образом, поиск новых комбинаций высокоэффективных методов лечения рака ротоглотки с сохранением высокого качества жизни и быстрой функциональной реабилитацией, будет актуальным еще длительный отрезок времени.

Данный поиск в свое время привел к применению неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) на первом этапе лечения. При этом роль НПХТ в комбинированном лечении для резектабельных и местно-распространенных злокачественных опухолей органов головы и шеи до конца не определена и дискутабельна.

По результатам исследования зарубежных и отечественных исследований наиболее эффективным режимом НПХТ в лечении РР, в настоящее время, является тройная комбинация доцетаксела $75\text{мг}/\text{м}^2$, цисплатина $75\text{мг}/\text{м}^2$, 5-фторурацила $1000\text{мг}/\text{м}^2$ (TRF), которая демонстрирует явные преимущества перед другими

схемами. Это достаточно информативно отражено в исследованиях H&N07, TAX 324 в виде улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов, страдающих местно-распространённым раком ротоглотки получающих трехкомпонентную НПХТ на предоперационном этапе по сравнению с группой без неё [3].

Учитывая лучшее проникновение цитостатиков в неповрежденную при облучении опухолевую ткань и тем самым уменьшая объем опухоли ТРФ, позволяет провести в некоторых случаях рестадирование и отбор пациентов для выполнения органо-сохранных операций и повышает шанс на одномоментную реконструкцию с высоким качеством жизни. Также происходит химиоселекция опухолей, чувствительных к последующей лучевой терапии путем обретения опухолевой клетки более высокой радиосенсибилизации. Благодаря возможности проведения на первом этапе лечения более интенсивной химиотерапии, ввиду лучшей переносимости пациентом, потенциально снижается риск отдаленного метастазирования за счет системного воздействия на микрометастазы. В некоторых случаях появляется возможность дэскалации хирургического вмешательства за счет планирования проведения послеоперационной конформной лучевой терапии фигурными полями при наличии неблагоприятных предикторов заболевания. А также возможен переход из нерезектабельного состояния в условно-резектабельное или паллиативно-резектабельное при местно-распространенных опухолях методом полиорганных резекций с реконструктивно-пластическим компонентом, что не всегда возможно после предшествующего облучения. Это подтвердил V. Patil и соавт. в своем исследовании в 2021г. и A. Rudresha с соавт. в 2017г. [71, 121].

Таким образом доказан факт, что благодаря преимуществам трехкомпонентной НПХТ, увеличивается частота выполнения одномоментно лечебных и реконструктивных вмешательств, операций с применением эндо- и видеоассистенции, роботассистированных вмешательств с использованием внепланарных доступов.

Однако не стоит опускать тот важный факт, что НПХТ по схеме TRF довольно токсична и имеет ряд серьезных проявлений, таких как миелосупрессия, фебрильная нейтропения, кардиотоксичность, нейро- и нефро-токсичность, диспепсия и пр. Необходимо усовершенствование методик хирургического лечения в условиях рестадирирования опухолей ротоглотки, что и рассмотрено в научном исследовании данной диссертационной работы.

Степень разработанности темы исследования

По данным мировой и отечественной литературы в Российской Федерации комбинированный химиолучевой метод лечения рака ротоглотки является самым широко распространённым и рекомендуемым методом лечения без учета прогностических предикторов, которые позволили бы более персонализировано определять последовательность лечения с сохранением высокого качества жизни пациента без снижения радикальности путем деэскалации того или иного метода лечения. Единственным морфологическим критерием для прогнозирования течения рака ротоглотки официально признано определение ВПЧ-статуса опухоли, что введено в классификацию TNM 8. Поиск прогностических предикторов в основном сосредоточен на определении опухоль-инфильтрирующего иммунного окружения, но данный критерий не коррелирует ни с одним из клинических параметров (пол, возраст, локализация и распространение опухоли, ВПЧ-статус), что было доказано в исследовании Pooja Sharma Kala et al. от 2024г. [122]. Также ведутся поиски генных предикторов плоскоклеточного рака ротоглотки. Согласно данным Venkata Madhavi Bellala et al. представленным на ASCO 2025 мутация в p53 является неблагоприятным прогностическим признаком [123].

Таким образом, отсутствие точных прогностических критериев, позволяющих стратифицировать больных раком ротоглотки по группам риска и основанного на этих данных алгоритма лечения позволит расширить представление о биологии данной нозологии и определить чувствительность к

лечению. Также данный алгоритм диагностики и лечения должен быть доступен и легко производим в рутинной практике повсеместно.

Цель и задачи исследования

Цель: 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. Проанализировать результаты, полученные в группах и морфогенетический портрет новообразований;
3. Усовершенствовать хирургическое лечение рака ротоглотки с внедрением роботасситированных, 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 за счет исключения предоперационной химиолучевой терапии;

2. Внедрены эндовидео- и роботассистированные технологии, функционализированные микрохирургические реконструкции в хирургическое лечение рака ротоглотки с учетом рестадирирования 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 рестадирирования позволяющих достичь наиболее длительной общей и безрецидивной выживаемости (Патент на изобретение № 2857938) [132].

Теоретическая и практическая значимость работы

В данной научной работе показано, что предложенный новый алгоритм комбинированного лечения плоскоклеточного рака ротоглотки является не только высокоэффективным, но и общедоступным для внедрения в работу большинства практических лечебных учреждений, занимающихся лечением данной когорты пациентов. Экономически данная схема лечения является недорогостоящей по сравнению с химиолучевой терапией и многокурсовым таргетным лечением.

Внедрение нового алгоритма комбинированного лечения рака ротоглотки 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

Проведенное исследование можно охарактеризовать как многоцентровое открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование. Работа выполнена на кафедре Онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе клинической больницы №1, также был использован клинический материал, набранный в Московской онкологической больнице № 62. Лечение было проведено в два этапа согласно дизайну исследования.

На первом этапе всем пациентам проведена трехкомпонентная НПХТ по схеме TRF 3 курса. После завершения химиотерапии и оценки общего состояния пациентов и ответа на лечение по критериям RECIST 1.1 пациенты методом случайной выборки разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, стадиям опухолевого процесса и локализациям новообразований.

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 проведено хирургическое лечение с морфологическим исследованием гистологического материала.

Во второй группе (n=83) пациентам было проведено органосохраняющее функционально-щадящее хирургическое лечение с применением реконструктивно-пластического подхода.

Проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости пациентов, а также видов и частоты прогрессирования заболевания в зависимости от пола и возраста, стадии и локализации опухоли в ротоглотке, морфогенетического портрета опухоли и схемы комбинированного лечения.

Для проведения статистической обработки результатов исследования сформирована база данных. Статистический анализ выполнялся с использованием современных методов описательной и аналитической статистики. Научные

положения и выводы строго аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Дезэскалация объема лечения, за счет устранения 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, 4, 10: пункт 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.)», пункт 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний», пункт 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробации результатов

Диссертационная работа соответствует критериям доказательной медицины. Полученные результаты исследования достоверны и полностью соответствуют поставленным целям и задачам, что обусловлено наличием репрезентативной выборки пациентов, использованием современных диагностических методов диагностики и лечения, и статистического анализа данных на достаточном клиническом материале.

В рамках исследования был проведен всесторонний анализ современных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных методам диагностики и мониторингу применения неоадьювантной химиотерапии у больных раком ротоглотки. Автором самостоятельно проведен независимый сбор и анализ полученных данных в ходе исследования, разработаны и запатентованы морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака ротоглотки и алгоритм комбинированного лечения больных раком ротоглотки, которые не имеют аналогов.

Диссертационная работа прошла проверку первичной документации: (копии выписок из историй болезней, журнал учета 160 пациентов, база данных, протоколы лабораторных (общеклинические анализы, протоколы гистологических и иммуногистохимических исследований биоптатов опухоли и операционного материала) и инструментальных исследований (данные МСКТ, видеоэндоскопических исследований до и после комбинированного лечения).

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на полученных в процессе исследования фактических данных, для

которых использовались адекватные и современные методы статистической обработки информации.

Основные результаты научной работы были представлены, обсуждены и одобрены на следующих российских и международных научно-практических конференциях и форумах:

1. Результаты комбинированного метода лечения с использованием НПХТ и малоинвазивных технологий у больных раком полости рта и ротоглотки / X Юбилейный Международный междисциплинарный конгресс «Заболевания органов головы и шеи», г. Москва, 2022 г.,

2. Возможности органосохраняющего комбинированного лечения рака ротоглотки / Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», г. Санкт-Петербург, 05.07.2024г.,

3. Комбинированное лечение рака ротоглотки с учетом предикторов и органосохраняющей функциональной хирургии / V Международный форум «Инновационная онкология», г. Москва, 07.09.2024г.,

4. Отдаленные результаты многоцентрового исследования периоперационной химиотерапии рака ротоглотки / Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», г. Санкт-Петербург, 03.07.2025 г.,

5. Отдаленные результаты многоцентрового исследования нового алгоритма комбинированного лечения рака ротоглотки / Международная научно-практическая конференция "Хирургия и онкология" / Республика Узбекистан, г. Самарканд 03.11.2025 г.,

6. Новые подходы в лечении рака головы и шеи. Эффективная помощь с минимизацией последствий. Опыт Университетской клиник онкологии / Всероссийский конгресс онкологических пациентов, г. Москва, 23.10.2025г.,

7. Выбор персонализированного метода лечения при опухолях головы и шеи / Первый Московский междисциплинарный международный конгресс по ядерной медицине, радиационной фармацевтике и онкологии «Университетские клиники», г. Москва, 05.12.2025г.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и 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

Личный вклад диссертанта носил определяющий характер на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы, обеспечивая её методологическую преемственность, логическую целостность и высокое научное качество. Существенный вклад автора заключался в обосновании объекта и предмета исследования, формулировании основных положений диссертации, а также в разработке критериев включения, невключения и исключения пациентов для формирования когорты наблюдения. Автор лично провела отбор 160 пациентов, организовала их комплексное клинико-инструментальное обследование и принимала участие в каждом этапе комбинированного лечения. А также самостоятельно разработала и сформулировала алгоритм комбинированного лечения больных раком ротоглотки на основе морфогенетической классификации плоскоклеточного рака ротоглотки. Диссертантом определены цели и задачи исследования, согласованные с актуальными направлениями современной онкологии и выявленными противоречиями в имеющихся научных данных. Непосредственное участие автора на всех стадиях исследования обеспечило стандартизацию методик, воспроизводимость результатов и достоверность полученных данных.

Автором проанализирован большой объем научной литературы по актуальным тенденциям в комбинированном лечении рака ротоглотки. Также

же автор лично выполнила весь экспериментальный этап работы, непосредственно проводил работу с пациентами в клинике (клиническое обследование, сопровождение курсов химиотерапии, хирургическое лечение) и наблюдение больных раком ротоглотки в исследуемых группах. В ходе проведения исследования диссертантом поддерживалась связь с участниками исследования посредством регулярных визитов и телефонных звонков.

В дальнейшем диссертантом самостоятельно проведено заполнение базы данных и проведена статистическая обработка данных с использованием описательной статистики, непараметрических и параметрических методов с помощью пакетов программ «Microsoft Office Word» и «Microsoft Office Excel», с использованием языка для статистического программирования R (версия 4.2.2), с формированием текста диссертации, содержащего таблицы, схемы и графическое представление данных, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, написан текст рукописи и подготовлены основные научные публикации по теме диссертационной работы.

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, заключения, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и факторы риска развития рака ротоглотки

Рак ротоглотки (РР), относится к большой гетерогенной группе опухолей головы-шеи и включает новообразования, возникающие в эпителии средней части глотки, которая включает основание языка, мягкое нёбо, миндалины и боковые и заднюю стенки глотки [4]. РР занимает 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований головы и шеи. Ежегодно в промышленно развитых странах регистрируется более 18 000 новых случаев, что составляет более 70% всех случаев рака ротоглотки [5]. Согласно имеющимся прогнозам [6] к 2050 году заболеваемость вырастет на 65%. Средний возраст пациентов составляет 60 лет [7]. Однако в последние два десятилетия постоянно отмечается увеличение заболеваемости среди молодых людей и лиц, не подверженных традиционным факторам риска [8].

В 2024г. в РФ было зарегистрировано 2969 новых случаев заболевания РР. Общая заболеваемость составляет 6,52 случая на 100 тыс. населения. Ежегодно число впервые выявленных пациентов с РР увеличивается на 3,6% [1]. В РФ рак ротоглотки в 5,7 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

В 90% случаев новообразования являются плоскоклеточным раком. Нередко опухоли диагностируются только на поздней стадии, когда наблюдается локорегионарное поражение. Достаточно низкая пятилетняя выживаемость больных РР обуславливает поиск факторов риска развития заболевания, разработку мер его профилактики и совершенствование методов лечения [6].

До начала 2000-х годов основными этиологическими факторами развития РР считались табакокурение и употребление алкоголя. Рассматривалась также роль хронического воспаления, иммуносупрессии, генетической предрасположенности и особенности диеты [9]. Но с 2005 года решением ВОЗ в число факторов риска возникновения РР включено инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). В последние годы рост заболеваемости ВПЧ–положительным плоскоклеточным РР

превзошел данный показатель при раке шейки матки, став наиболее распространенным видом карцином, связанным с ВПЧ в ряде западных стран [5,10], причем ВПЧ 16-го типа определяется в 82–95% случаев РР, ассоциированного с вирусом. Общая распространенность высокорискованной оральной ВПЧ–инфекции среди населения планеты оценивается примерно в 3,5–3,7%. Риск канцерогенной ВПЧ–инфекции в 3,4 раза выше у лиц моложе 55 лет [11] и у людей, инфицированных ВИЧ.

Оральному инфицированию ВПЧ способствует наличие ран в полости рта и ротоглотке, воспаление десен [12], курение, факторы, связанные с сексуальным поведением [9]. Возможна передача ВПЧ во время родов и лазерной хирургии [13].

Вирусы папилломы человека – группа вирусов без оболочки, содержащих кольцевую двухцепочечную ДНК, обладающих выраженным эпителиотропным действием [4]. В результате длительно персистирующей инфекции геном вируса может интегрироваться в клеточный геном и запускать в клетках эпителия процессы, приводящие к развитию РР. Канцерогенные свойства ВПЧ 16-го типа обусловлены его способностью нарушать регуляцию функции клеточного белка p53 и белка ретинобластомы (pRb) онкопротеинами E6 и E7 соответственно, образование которых связано с активацией экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7 [14]. Истощение запасов важнейших белков-супрессоров опухолей приводит к потере активации контрольных точек клеточного цикла при повреждении ДНК и делает возможной неконтролируемую репликацию ДНК, способствуя геномной нестабильности, ингибированию апоптоза и развитию опухоли [15]. Вероятно, подавление E7 функции Rb предотвращает реакцию, подобную старению, что обусловлено действием онкогенов во время клеточного перепрограммирования, и делает трансформированные ВПЧ клетки зависимыми от постоянной экспрессии онкогенов ВПЧ. Другие ранние гены ВПЧ, включая E5, E4, E1 и E2, также выполняют критически важные функции в жизненном цикле вируса [11, 16].

Определенную роль в развитии карцином играет опухолевое микроокружение, которое является резервуаром для различных факторов роста [9]. В проведенных исследованиях показано, что онкобелки ВПЧ могут активировать

сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, способствуя выживанию и росту клеток. Сигнальный путь Notch также нарушается при ВПЧ-позитивном раке ротоглотки, влияя на дифференцировку и пролиферацию клеток. Появляются данные, указывающие на связь между путем Wnt/ β -катенина и развитием ВПЧ-ассоциированных видов рака. Эти сигнальные пути, наряду с ранее известными, p53 и Rb, в совокупности вносят вклад в молекулярный ландшафт ВПЧ-индуцированного рака ротоглотки [17].

Среди других факторов риска развития РР в некоторых исследованиях рассматривается роль дисбиотических состояний полости рта и ротоглотки. По мнению [18] орофарингеальный дисбактериоз связан с онкогенезом с помощью нескольких механизмов, таких как воспаление, высвобождение генотоксинов, модуляция врожденного и приобретенного иммунного ответа, продукция канцерогенов и антиканцерогенов, генерация окислительного стресса, индукция мутаций.

В настоящее время во многих странах разрабатываются скрининговые программы, направленные на раннее выявление рака полости рта и ротоглотки [19]. Предполагают, что вакцины против ВПЧ, изначально разработанные для профилактики рака шейки матки, могут иметь более широкую сферу применения для профилактики других заболеваний, связанных с ВПЧ, в том числе при РР [20]. Поиск малоинвазивных биомаркеров и новых технологий искусственного интеллекта открывает перспективы для улучшения диагностики РР [21]. Но в случаях уже существующего опухолевого процесса немаловажное значение для улучшения выживаемости больных имеет оптимизация используемых методов лекарственного лучевого и хирургического лечения РР.

1.2 Особенности клинического течения и молекулярный портрет опухолей ротоглотки

ВПЧ-зависимый механизм трансформации рака обуславливает уникальные эпидемиологические и клинические характеристики, отличающие РР,

связанный с ВПЧ, от других плоскоклеточных раков головы и шеи [85]. Американский объединённый комитет по борьбе с раком (AJCC) различает прогноз орофарингеального рака на основе статуса вируса папилломы человека p16+ [22], вводя отдельную категорию стадирования в последнем восьмом издании системы стадирования AJCC TNM. ВПЧ-положительный РР демонстрирует повышенную чувствительность к химиотерапии и лучевой терапии по сравнению с ВПЧ-отрицательными формами заболевания [128]. Выявление ВПЧ-16 можно рассматривать как прогностический показатель, связанный с улучшением общей и безрецидивной выживаемости больных РР. Напротив, p16-отрицательным карциномам часто соответствует худший прогноз [23]. Некоторые исследователи указывают на значительно сниженные показатели выживаемости пациентов с РР p16-, несмотря на более высокую частоту метастазирования в лимфатические узлы при опухолях p16+ [24].

ВПЧ-ассоциированные опухоли, по сравнению с ВПЧ-негативными, обогащены соматическими мутациями, включая PIK3CA (28% против 15%), PTEN (9% против 2%) и FGFR3 (11% против 1%), но процент изменений в гене CDKN2A (например, потеря гетерозиготности хромосомы 9p21) ниже (0% против 25%) [5, 25].

ВПЧ-позитивные варианты заболевания чаще всего обнаруживаются при локализации опухоли в миндалинах (94%) и корне языка (62 %), наиболее редко – в области дна полости рта (26,8%) и других отделах ротоглотки (19%) [26]. Разница в распространённости ВПЧ-ассоциированных процессов может быть обусловлена фундаментальными гистологическими различиями между отдельными зонами ротоглотки [27]. В области миндалин наличие высокоспециализированного эпителия крипт является благоприятной средой для развития опухолей, вызванных ВПЧ. Напротив, полость рта и другие зоны ротоглотки выстланы сплошным многослойным плоским эпителием, который может служить барьером для ВПЧ-инфекции. Учитывая, что гистопатологическое происхождение плоскоклеточного рака, возникающего из ткани миндалин (в основном неороговевающего), отличается от опухолей, из другой ткани (в основном ороговевающих) [28],

возможно, что карциномы, развивающиеся в различных анатомических отделах, могут представлять собой различные клинические и прогностические нозологии.

В проведенных исследованиях [27] показано, что поражение миндалин является независимым прогностическим фактором лучшей выживаемости больных по сравнению с любой другой локализацией опухоли ротоглотки (HR: 0,76, 95% ДИ: 0,67–0,86, $p < 0,0001$). Для этих новообразований характерно поражение регионарных лимфоузлов. В другом исследовании [29] сообщалось о более низких показателях выживаемости пациентов с опухолями мягкого неба p16+, по сравнению с новообразованиями локализованных в корне языка и миндалинах.

Результаты позитронно-эмиссионной томографии, сопряженной с компьютерной томографией, демонстрируют значительно более высокую скорость метаболизма у ВПЧ–положительных пациентов по сравнению с ВПЧ–отрицательными, а также статистически значимо более высокие значения показателей интенсивности накопления радиофармпрепарата. Морфологические и гликолитические индексы метастазов в лимфатические узлы также в целом выше при ВПЧ–позитивных, чем у ВПЧ–негативных опухолях [24].

По мнению [11] биологический профиль РР, связанного с ВПЧ-инфекцией, включает деградацию p53, инактивацию пути Rb и повышение экспрессии p16, а РР, обусловленные курением, более специфичны мутации p53 и нарушения экспрессии CDKN2A, CD 44, СК 19 [130]. Однако только 80% пациентов с p16+ опухолями также являются ВПЧ–положительными [23].

Плоскоклеточный рак головы и шеи считается опухолью с высоким иммуногенным потенциалом [30]. ВПЧ–позитивные карциномы связаны с особым микроокружением, характеризующимся более высоким уровнем инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (Т-, В- и НК-клеток), чем ВПЧ–отрицательные новообразования [31].

В опухолевом микроокружении на поверхности Т-лимфоцитов или опухолевых клеток может повышаться экспрессия PD-L1, что позволяет малигнизированным клеткам уклоняться от цитотоксического иммунного ответа и

избегать апоптоза или лизиса, индуцированного эффекторными Т-лимфоцитами [32].

Согласно исследованию [30] высокий уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках связан с более продолжительной общей и специфической выживаемостью пациентов с локализованными и местнораспространенными опухолями головы-шеи. Но экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках не влияет на выживаемость. Не выявлено также взаимосвязи между расположением опухоли и экспрессией PD-L1, хотя у больных РР уровень PD-L1 выше, чем при других локализациях опухоли. По данным [33] у пациентов с карциномами головы-шеи экспрессия PD-L1 не коррелирует ни с одним из клинических параметров, включая возраст, пол, локализацию опухоли, стадию TNM и статус ВПЧ. В случаях положительной экспрессии PD-L1 наблюдается более высокая выживаемость пациентов и более низкая смертность, но разница показателей статистически незначима. Другие исследователи [34], напротив, предполагают корреляцию между уровнем PD-L1 и ВПЧ-инфекцией, измеряемой по экспрессии суррогатного маркера онкопротеина ингибитора циклинзависимой киназы 2A (p16). По данным [35] на уровень PD-L1 не оказывает влияние стадия заболевания и ВПЧ-статус опухоли, а экспрессия PD-L1 не может быть расценена как прогностический фактор общей и безрецидивной выживаемости. Однако в работе [36] получены данные о том, что сверхэкспрессия p16 и PD-L1 на иммунных клетках орофарингеального рака коррелирует с благоприятным исходом для пациентов. Различие данных, приведенных в этих исследованиях, может быть связано с разными пороговыми значениями, при которых опухоль считается PD-L1-положительной, с оценкой экспрессии PD-L1 только на опухолевых или на опухолевых и иммунных клетках, различным набором антител, применяемых для определения экспрессии PD-L1, разной интерпретацией иммуногистохимического окрашивания при определении ВПЧ статуса. Вероятно, новые исследования позволят получить более однозначную информацию.

Важную роль в развитии РР играет мутация гена p53 [37]. В физиологических условиях p53 выполняет функцию переключателя в

метаболических процессах, участвующих в дифференцировке, перенаправляя активность специализированных клеток. При повреждении ДНК p53 химическими или физическими факторами отмечается усиление транскрипции гена p53 (p53mut), что повышает концентрацию белка p53, способствует остановке клеточного цикла на стадии G1/S и приводит, в конечном итоге, к малигнизации клетки. У большинства больных орофарингеальным раком ген p53 инактивирован, что обуславливает сверхактивацию клеточного цикла, коррелирующую с процессом канцерогенеза. Сверхэкспрессия p53 наблюдается в тканях опухоли в результате точечной делеции или мутации [38]. Обнаружение мутаций в гене p53 может помочь в прогнозировании ответа на лучевое и хирургическое лечение РР. Согласно работе [39] p53mut, по сравнению с p53 дикого типа (p53wt), чаще встречается в опухолях высокой степени злокачественности (66,7%, $p = 0,047$), при более поздней стадии Т (36,7% против 16,1%, $p = 0,009$), поражении лимфатических узлов (58,1% против 41,9%). Для p53mut опухолей характерна большая глубина инвазии, чем при p53wt карциномах, экстранодальное распространение (367% против 108%, $p < 0,0001$), большая частота местных рецидивов (100% против 1,5%) и меньшая длительность выживаемости. Авторы делают вывод о том, что выявление p53mut в опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком. Эти данные подтверждает исследование [38] согласно результатам которого, случаи p53mut чаще дают метастазы в лимфатические узлы и характеризуются более низкой безрецидивной выживаемостью, чем p53wt опухоли. Работа [40], основанная на анализе двадцати пяти проведенных исследований также подтверждает, что мутации p53 связаны с худшими общей (HR 1,75 [95% ДИ 1,45–2,10], $p < 0,001$), безрецидивной выживаемостью (HR 1,80 [95% ДИ 1,28–2,53], $p < 0,001$) и ответом на лечение.

Ki-67 — ядерный антиген, играющий роль в пролиферации клеток. Этот белок присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M) и достигает пика во время митоза. В фазе покоя клеток (G0) активность Ki-67 не наблюдается [41]. По данным [42] более высокий уровень Ki-67 при орофарингеальном раке имеет место у коморбидных пациентов, что может быть

результатом локальной реакции тканей на сопутствующее воспаление или компенсацию повреждения, или гибель клеток. Кроме того, уровень Ki-67 положительно коррелирует с возрастом больных, поскольку у пожилых пациентов могут быть различные паттерны воспаления, иммунного надзора и клеточного старения, которые, среди прочего, могут влиять на рост опухоли. В исследовании [43] Ki-67 был статистически значимо выше у больных с неблагоприятными факторами прогноза РР – более высокой стадией заболевания по TNM ($p < 0,001$) и метастазированием в лимфатические узлы. Повышенный уровень Ki-67 наблюдался у пациентов, проживших менее трех и пяти лет, по сравнению с лицами, жившими дольше указанного периода времени и не имевшими в течение этого периода рецидивов заболевания. Таким образом, высокий уровень Ki-67 у больных орофарингеальным раком – неблагоприятный фактор прогноза заболевания.

Понимание молекулярной биологии плоскоклеточного РР определяет возможность перейти к выбору персонализированного лечения больных, основанному на особенностях морфогенетического портрета опухоли. Это позволит дополнительно ускорить и упростить диагностический путь, сократив общее время до начала лечения с момента постановки диагноза РР. Кроме того, молекулярно-биологический анализ может быть использован в качестве предиктора возможного ответа на ПХТ.

1.3 Хирургическое лечение рака ротоглотки

Хирургическое вмешательство в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией является основным подходом в лечении опухолей головы-шеи. В объем операции может входить удаление или резекция глотки и языка, нижней челюсти, нёба, слизистой оболочки полости рта, щек, губы, кожи подбородочной области. До начала девяностых годов операции выполнялись открытым методом. Однако инвазивные подходы, такие как мандибулотомия или трансцервикальная фаринготомия, приводили к серьезным функциональным и эстетическим

нарушениям, особенно связанным с речью и глотанием [44]. Послеоперационные осложнения открытых доступов развивались в 10–60% случаев. В настоящее время при раннем орофарингеальном раке применяются трансоральные хирургические методы, которые позволяют достичь хороших функциональных результатов и не увеличивают риски местного рецидива или отдаленного метастазирования [24, 131].

Внедрение CO₂-лазерной и, особенно, трансоральной роботизированной хирургии (TORS) стало альтернативой химиолучевого лечения, особенно при раке ротоглотки I и II стадии. Современная TORS использует однопортовые технологии. Система daVinci SP обеспечивает улучшенный доступ к ограниченным анатомическим пространствам через один порт, содержащий несколько рабочих манипуляторов и эндоскопическую 3-D камеру, что позволяет хирургам выполнять одновременное рассечение и тракцию с повышенным контролем над тканями в узком пространстве глотки и нёба. Техническими преимуществами этой системы являются инструменты с биполярной подачей энергии, третья хирургическая рука, улучшенное качество изображения с камеры. Результаты таких оперативных вмешательств сопоставимы с онкологическими результатами при использовании многопортовых систем. При сравнении различных хирургических подходов выявлено, что у пациентов, перенесших TORS, наблюдается лучшая безрецидивная выживаемость и реже требуется пересадка реконструктивного лоскута, чем при открытых операциях [45].

TORS является ценным методом деинтенсификации лечения для пациентов с локорегиональным распространением заболевания, позволяя снизить дозы лучевой терапии, устранить необходимость в химиотерапии, уменьшить объем мишени лучевой терапии. Одновременное проведение шейной диссекции позволяет определить стадию поражения лимфатических узлов и, следовательно, необходимость адъювантной лучевой терапии без увеличения риска осложнений или отсрочки лечения [44].

Данные о более высоких показателях выживаемости больных РР, связанных с ВПЧ, допускают рассмотрение возможности деэскалации системной терапии

после мини инвазивных трансоральных хирургических техник [46]. Роботизированная хирургия у молодых пациентов с ВПЧ-позитивным РР обеспечивает выполнение точной трансоральной резекции, что в свою очередь позволяет снизить интенсивность химиолучевой терапии при сохранении высоких общих показателей выживаемости, сопоставимых с традиционными методами лечения [47]. Для интраоперационной оценки краев поражений может использоваться технология узкоспектральной визуализации с применением световых фильтров и красителей, которые позволяют с большой диагностической точностью дифференцировать нормальную здоровую ткань, дисплазию и злокачественную опухоль [24, 125].

Сведения об использовании трансоральной хирургии на поздних стадиях ограничены из-за сложного доступа к опухоли и недостаточной радикальности хирургического вмешательства при положительных краях резекции [48]. Однако у р16+ пациентов даже при распространенности РР, соответствующем стадии Т3-Т4 сN2-3, возможно выполнение первичной резекции опухоли и шейной диссекции [49] с последующей адъювантной лучевой или химиолучевой терапией. Хирургическая резекция применима и при стадиях Т3-4 N0-3 р16– РР, при условии дополнения адъювантной терапией. Отмечено, что как больные р16+, так и пациенты с р16 – опухолями стадии Т4 получают преимущество в общей, специфической и безрецидивной выживаемости по сравнению с сопоставимыми группами нехирургического лечения [50].

Выполнение спасательной хирургии у больных рецидивирующими или резистентными к противоопухолевому лечению опухолями связано с лучшими показателями общей выживаемости, особенно при ВПЧ-ассоциированных процессах. Трансоральная роботизированная хирургия у этих пациентов является действенной альтернативой открытым хирургическим вмешательствам. Так по данным R. White et al (2020) у больных после TORS, по сравнению с пациентами, которым был выполнен открытый доступ, значительно реже имел место положительный край резекции ($p = 0,007$), отмечалась более высокая двухлетняя безрецидивная выживаемость (74% против 43%; $p = 0,01$) и более благоприятные

функциональные результаты в виде снижения длительности пребывания в стационаре (8,0 против 3,8, $p < 0,001$), частоты трахеостомии (79% против 23%, $p < 0,001$) и потребности в зонде для кормления (75% против 35%, $p < 0,001$) [51].

Осложнениями хирургического лечения, распространенного РР могут явиться местные осложнения (кровотечение, некроз лоскута, свищи), системные нарушения (легочные заболевания, генерализованная инфекция, сердечно-сосудистые проблемы) или и те, и другие [24]. У пациентов после трансорального лечения РР повышен риск дисфагии и аспирации, им может потребоваться выполнение чрескожной гастростомии. TORS может быть противопоказана при ограниченном открывании рта, поражении превертебральной фасции или в случаях, когда резекция включает более 50% корня языка или задней стенки глотки, при опухолях, расположенных по средней линии корня языка или поражении валлекул, а также при локализации новообразования близко к внутренней сонной артерии [44].

Еще одним хирургическим доступом, рассматриваемым в современной литературе [45] является подход, сочетающий трансцервикальный доступ, проходящий через парафарингеальное пространство, с трансоральным доступом, позволяющий четко визуализировать трёхмерное расположение опухоли и магистральных сосудов. Метод дает возможность получить удовлетворительные онкологические результаты и снизить число послеоперационных осложнений по сравнению с мандибулярным доступом, но небольшое количество включенных в исследование больных требует проведения дальнейших наблюдений, чтобы доказать преимущества такого подхода.

1.4 Реконструктивно-пластические операции при опухолях ротоглотки

Радикальные операции у больных с опухолями ротоглотки негативно сказываются на качестве жизни, могут вызвать серьезные функциональные и эстетические нарушения, реабилитация этих пациентов является социально-значимой задачей [52]. К дефектам, связанным с выполнением хирургического

вмешательства, относятся утрата или изменение функции речи и глотания, обезображивание лица, нарушение целостности структур ротоглотки [53]. Увеличение продолжительности жизни больных обуславливает необходимость адекватной реконструкции резецируемых органов для улучшения функциональных и косметических результатов и адаптации пациента в обществе [54].

При реконструкции хирургических дефектов необходимо учитывать множество факторов, включая особенности больного, опыт команды хирургов, а также расположение опухоли, размер резецируемой анатомической структуры, последствия дефекта, которые могут нарушить функционирование органа, состояние окружающих тканей, включая слизистую оболочку, мышцы, кости, кожу или их комбинацию [55]. В настоящее время имеются разные варианты реконструкции дефекта – от перемещенных ротированных лоскутов на сосудистой ножке до свободных микрохирургических реваскуляризированных и реиннервированных трансплантатов [56].

Выделяют следующие виды реконструктивных операций [57]: пластика свободным кожным лоскутом, регионарные кожные, комбинированные кожно-мышечные, артериализованные лоскуты с аксиальным сосудистым рисунком (дельтопекторальные) и сложные лоскуты, свободные микрохирургические из отдаленных участков тела и кожно-мышечные лоскуты из подкожной мышцы шеи. Согласно проведенным исследованиям [58], выполнение одномоментных реконструкций после радикальных операций улучшает выживаемость и качество жизни пациентов, способствуя более быстрой их реабилитации.

Для реконструкции ротоглотки традиционно используют аксиальные лоскуты – кожно-мышечный лоскут большой грудной мышцы, подбородочный лоскут, лоскут грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, надключичный лоскут на одноименной артерии, подъязычный лоскут, а также – шейно-лицевой кожно-мышечный лоскут на перфоранте лицевой артерии [56]. При наличии тяжелой сопутствующей патологии и высоком риске рецидива их выбор считается предпочтительным. Применение каждого из перечисленных лоскутов имеет свои

преимущества и недостатки и может быть использовано в определенной клинической ситуации. Так подбородочный лоскут используется для закрытия небольших и средних дефектов дна полости рта, слизистой оболочки щеки, реконструкции языка. Но его недостатками является ограниченный размер получаемой ткани, высокий риск перекрута сосудистой ножки и некроза, рост волосяного покрова на коже подбородочной области у мужчин [59]. Лоскутом грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, включающим кожный, мышечный, а при необходимости и костный компоненты, можно воспользоваться для реконструкции лица, дна полости рта, нижней челюсти, закрытия кожно-глочных свищей. Его недостатки – малая ротационная мобильность питающей ножки, ненадежная васкуляризация кожной порции и близкое расположение к лимфатическим узлам шеи [56], возможность образования громоздкой структуры и серьезных повреждений в донорской зоне [60]. Приводятся также различные варианты модификации забора кожно-мышечных лоскутов, например, шейно-лицевого кожно-мышечного лоскута на перфоранте лицевой артерии [61].

«Золотым стандартом» для реконструкции считают применение свободных микрохирургических аутоотрансплантатов [62], особенно лучевого лоскута – для замещения небольших дефектов и лоскута переднебоковой поверхности бедра - при более массивных дефектах. Развитие микрохирургии и совершенствование техники реконструктивных операций привело к пониманию необходимости учитывать не только «надежность» и «приживаемость» лоскута, но и функциональные результаты хирургического вмешательства. Наилучших исходов лечения удастся достичь при использовании свободных реиннервируемых аутоотрансплантатов [56]. Использование DIEP-лоскута благодаря его универсальности, достаточному содержанию сосудов и высокой выживаемости может быть удачным вариантом при сложных трехмерных протяженных дефектах головы и шеи. По данным M. Mughal et al. (2020) хорошие функциональные и эстетические результаты можно получить при замещении дефектов ротоглотки средних и малых размеров за счет кожно-фасциального лоскута на перфоранте медиальной икроножной артерии [63, 64]. Его возможно использовать в качестве

альтернативы лучевого лоскута. В ряде проведенных исследований [65, 66] показано, что невротизация лоскутов улучшает восстановление иннервации в перемещаемых тканях, обеспечивает лучшие функциональные результаты и повышает качество жизни больных. Но вопрос о необходимости восстановления чувствительности в лоскуте для улучшения его функциональности в доступной литературе остается спорным.

Химерные перфорантные лоскуты, состоящие из нескольких кожных участков – новая альтернатива при значительных дефектах дна полости рта и ротоглотки, когда один перфорантный лоскут может не дать удовлетворительного результата [60].

Выполнение реконструктивно-пластических операций нередко сопровождается развитием осложнений, частота появления которых во многом зависит от вида вмешательства и может достигать 3–47%. Отмечено, что применяемые методы свободной реконструкции и реконструкции перемещенными лоскутами сопровождаются одинаковым риском развития осложнений [67]. Рассматриваются такие виды осложнений, как тромбоз сосудистой ножки лоскута, краевой некроз лоскута, гематомы области шеи либо донорской раны, нагноение, серомы, расхождение швов области донорской раны, спайки сухожилий, ограничение подвижности суставов донорской зоны, неудовлетворительный эстетический эффект. Минимизация повреждения донорской зоны – важный фактор успешной реконструкции дефектов головы и шеи. Уменьшения повреждения таких зон можно добиться благодаря использованию дермальных заменителей, тканевого экспандера, локального лоскута с ротацией и полнослойных кожных трансплантатов. Фатальным осложнением микроваскуляризированных лоскутов является артериальная или венозная ишемия, которые могут потребовать проведения повторной операции с целью сохранения лоскута [55].

В последние годы для повышения качества выполняемых операций с целью персонализированного подхода к выбору метода реконструкции все чаще используют различные цифровые технологии [68]. Так CARST – новая технология

компьютерной реконструкции мягких тканей, позволяющая создать 3D-модель для разработки индивидуального хирургического плана с определением четких хирургических границ, проектированием реконструкции дефекта мягких тканей и формированием шаблона для раскроя лоскута. Применение CARST позволяет сократить время операции, время послеоперационного пребывания в стационаре, повысить эффективность использования лоскута, минимизировать повреждение донорского участка [60]. Этот метод может применяться для реконструкции дефектов мягких тканей после резекции первичных опухолей дна полости рта, миндалин, щеки, неба и корня языка.

Также одним из современных трендов в хирургии рака ротоглотки являются видеоассистированные операции [125]. Применение видеоассистированной и микрохирургической техники с дополнительным использованием контрастных веществ является альтернативным, высокоэффективным и высокочувствительным методом ранней диагностики как первичного РР, так его рецидива.

1.5 Химиолучевая терапия в лечение опухолей ротоглотки

Подходы к нехирургическим методам лечения рака ротоглотки постоянно совершенствуются. С 1990-х годов стандартным методом лечения РР стала химиолучевая терапия (ХЛТ). В настоящее время возможность проведения ХЛТ или неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) рассматривается, прежде всего, в тех ситуациях, когда первичная опухоль является нерезектабельной или выполнение хирургического вмешательства повлечет неудовлетворительный функциональный и эстетический результат [69]. НПХТ уменьшает размеры первичной опухоли и регионарных метастазов, способствует эрадикации субклинических отдаленных микрометастазов и позволяет в последующем выполнить оперативное вмешательство в объеме R0 или провести химиолучевое лечение. Чаще всего рассматривается схема TPF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил), проводится три курса терапии. Показано [70], что её использование в предоперационном периоде в сочетании с последующим химиолучевым

компонентом способствует увеличению медианы выживаемости без прогрессирования и медианы общей выживаемости по сравнению со стандартным химиолучевым лечением и обеспечивает достижение у 42% больных полного ответа на лечение против 28% в контроле. Необходимость применения НПХТ при резектабельных местнораспространенных опухолях остается спорной.

Использование НПХТ сопровождается рядом побочных эффектов – гематологическими осложнениями (нейтропенией 3-4-й степени, фебрильной нейтропенией), гастроинтестинальной токсичностью, полинейропатией, нефротоксичностью, что уменьшает вероятность проведения всего объема запланированного лечения, ухудшает состояние пациента и способствует удлинению периода до выполнения операции. Частота осложнений НПХТ может достигать до 15,5%, причем нежелательные явления 3–4 степени тяжести имеют место в 73,6% –79% случаев [71, 72]. В связи с этим проводились исследования, направленные на сравнение эффективности и безопасности схемы TRF и двухкомпонентного режима TR. По данным V. Noronha et al. (2024) выявлена значительно более высокая пятилетняя общая выживаемость в группе TRF (23,9% против 18,5%; HR = 0,778, p = 0,015) по сравнению с пациентами, получавшими схему TR. При этом у больных, достигших полного патологического ответа, пятилетняя общая выживаемость оказалась значительно выше – 90,7% по сравнению с 43,6% [70]. Однако исследование [73], куда были отобраны пациенты только с ВПЧ–позитивным РР, показало, что двухкомпонентный режим у этих больных по частоте объективного ответа, одногодичной общей и безрецидивной выживаемости сопоставим с результатами лечения по схеме TRF, но обладает меньшей токсичностью.

Проведение вторым этапом лечения ХЛТ – облучения в дозе 66–70Гр на фоне введения противоопухолевого радиомодифицирующего агента (чаще карбоплатина) также сопровождается у большинства пациентов выраженными постлучевыми повреждениями (дисфагией, фиброзом мягких тканей шеи и жевательной мускулатуры, атрофическим фарингитом и другими), которые требуют, в ряде случаев, выполнения хирургических вмешательств. Частота

подобных осложнений достигает 20% случаев, причем 3–4 степень тяжести имеет место у 3% больных [74]. Учитывая, что неоадьювантная химиотерапия может привести к значительному ответу у большинства пациентов с РР, рассматривается возможность деэскалации лучевого компонента лечения. Теоретическое обоснование такого подхода заключается в том, что чувствительность к химиотерапии коррелирует с восприимчивостью к лучевому лечению и, в сочетании с вероятным понижением стадии опухоли, может использоваться для выявления больных, которым можно снизить дозу и скорректировать поля облучения с целью уменьшения токсичности, но при сохранении контроля над заболеванием.

Согласно данным К. Misiukiewicz et al. (2019) деэскалация дозы лучевой терапии (56 Гр) у ВПЧ-позитивных пациентов с местно-распространенным орофарингеальным раком не приводила к ухудшению ближайших (частота объективного ответа со стороны первичного очага) или отдаленных результатов лечения (показатели трехлетней выживаемости, время до прогрессирования) по сравнению со стандартной ХЛТ [75]. В исследовании «ОПТИМА» (NCT02258659) [76] показано, что деэскалация режима ХЛТ после неоадьювантной химиотерапии, не ухудшала показатели общей и безрецидивной выживаемости при ВПЧ-ассоциированных опухолях, независимо от их размера и объема поражения лимфатических узлов. Однако F. Petrelli et al. (2022), проанализировав результаты 48 исследований, не выявили преимуществ деэскалации лечения при ВПЧ-позитивных карциномах и отметили, что деинтенсификация терапии снижала общую (OR = 1,33, 95% ДИ 1,17–1,52; $p < 0,01$) и безрецидивную (OR = 2,11, 95% ДИ 1,65–2,69; $p < 0,01$) выживаемость пациентов, а также приводила к худшему локорегионарному контролю заболевания (OR = 2,51, 95% ДИ 1,75–3,59; $p < 0,01$) и сопровождалась увеличением числа случаев отдаленного метастазирования (OR = 1,9, 95% ДИ 1,25–2,9; $p < 0,01$). По данным [77] снижение дозы облучения или исключения препарата платины, в качестве радиомодификатора, сопровождалось увеличением числа локорегионарных рецидивов. Попытка замены цисплатина на цетуксимаб, с целью снижения токсичности, также не увенчалась успехом, приведя

к снижению выживаемости больных [78]. Разнонаправленные результаты представленных работ свидетельствуют о том, что необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определить тактику назначения предоперационной терапии у больных ВПЧ–ассоциированным РР.

Кроме того, в литературе рассматриваются возможности деэскалации послеоперационной терапии у лиц с p16+ опухолями более молодого возраста и без сопутствующих заболеваний [79]. В качестве подходов к снижению токсичности лечения при сохранении контроля над заболеванием и сопоставимых результатов выживаемости рассматривается возможность использования хирургического вмешательства в сочетании с одной только адъювантной лучевой терапией или с уменьшением дозы химиолучевой терапии [80]. Так в исследовании [81] стандартные стратегии и стратегии деэскалации обеспечивали сходную общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания, продолжительность жизни и смертность. Обсуждается возможность снижения дозы лучевой терапии менее 60 Гр после роботизированной хирургии (TORS). По мнению этих исследователей TORS может обеспечить безопасность деэскалации дозы облучения у тщательно отобранной когорты больных РР, при опухолях на ранней стадии, связанных с ВПЧ.

Роль деинтенсифицированной адъювантной химиолучевой терапии была оценена в ходе исследования SIRS TRIAL [82]. В работу включены пациенты, прошедшие лечение TORS, которых разделили на три группы: без признаков риска прогрессирования заболевания, с промежуточными факторами риска (перинеуральная и/или лимфоваскулярная инвазия) и с факторами высокого риска (положительный результат ENE, более трех положительных лимфатических узлов и/или положительный край). При наличии промежуточных факторов риска проводилась деинтенсификация лучевой терапии. Через 43,9 месяца наблюдения авторы сообщили, что безрецидивная выживаемость в группе деэскалированной лучевой терапии и в группе высокого риска, получившей лечение в полной дозе, была сопоставима. Эти результаты подтверждают целесообразность снижения

дозы облучения после TORS в качестве стратегии деэскалации у больных с ВПЧ-положительными опухолями.

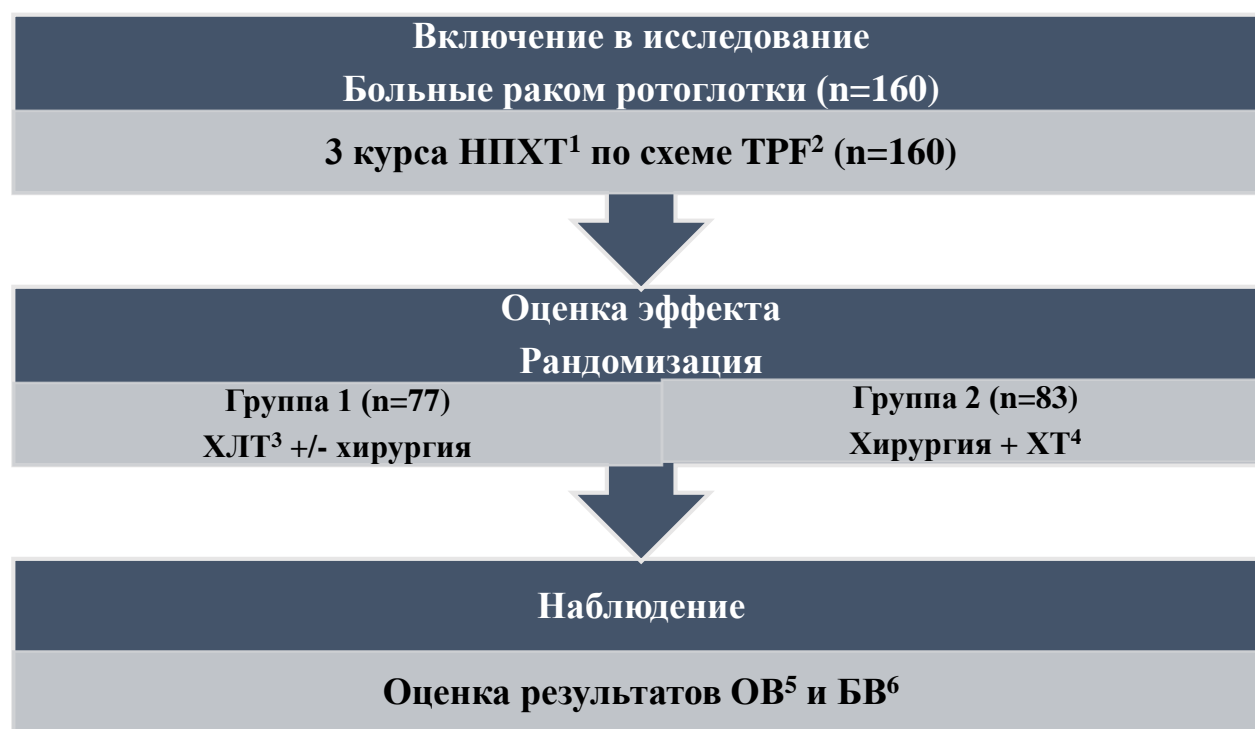
Сходные данные получены в рандомизированном исследовании ESOG 3311 II фазы [83] у больных ВПЧ-ассоциированными карциномами, в котором пациенты также в зависимости от наличия факторов риска были разделены на четыре группы (две группы с промежуточными факторами риска, но разной дозой адъювантной лучевой терапии). В последующем данные наблюдения пациентов, включенных в исследование, показали, что выполнение TORS и сокращение послеоперационной лучевой терапии не снижают выживаемость, позволяют сохранить контроль над заболеванием и приводят к благоприятным функциональным результатам у больных ВПЧ+ карциномами из группы промежуточного риска [84].

Таким образом, в настоящее время выделяют классический и ассоциированный с вирусом папилломы человека варианты рака ротоглотки, различающиеся клиническим течением, исходами, чувствительностью к противоопухолевой терапии и, возможно, требующими разного объема предоперационного лечения. Роботизированная хирургия или открытые подходы с реконструктивными лоскутами позволяют лечить пациентов даже на продвинутой стадии, что приводит к деинтенсификации последующей системной терапии и уменьшению связанных с ней побочных эффектов. Дальнейшее изучение рака ротоглотки с включением оценки морфогенетического портрета опухоли и персонализированный подход к выбору алгоритма противоопухолевой терапии остаются в настоящее время актуальной задачей клинической онкологии и требуют проведения дальнейших исследований [126, 127, 129].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и дизайн 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, набранный 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

2.2 Этапы исследования

Проведенное исследование можно охарактеризовать как многоцентровое открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование. Противоопухолевое лечение было проведено в два этапа. На первом этапе комбинированного лечения всем пациентам проведена трехкомпонентная НПХТ по схеме TRF: доцетаксел $75\text{мг}/\text{м}^2$, цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$, 5-фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в режиме непрерывной 96-часовой инфузии, 3 курса. После завершения химиотерапии и оценки общего состояния пациентов и эффекта лечения с помощью МСКТ, пациенты методом случайной выборки были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, стадиям опухолевого процесса и локализациям новообразований.

На втором этапе в группе 1 ($n=77$) пациентам проведен курс химиолучевой терапии (ХЛТ) по радикальной программе в лечебном режиме с последующим динамическим наблюдением. При прогрессировании опухолевого процесса (продолженный рост первичной опухоли и/или метастатических очагов, возникновении жизнеугрожающих состояний – дыхательного стеноза, дисфагии тяжелой степени, кровотечения и распада опухоли) 53 (68,8%) человека подверглись хирургическим вмешательствам, в ходе которых, по возможности, были реализованы органосохраняющий, функционально-щадящий и реконструктивно-пластический принципы. В послеоперационном периоде обязательно выполнялось морфологическое исследование гистологического материала.

Во второй группе ($n=83$) пациентам 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 TRF. Показаниями для проведения послеоперационной ПХТ являлись:

- R+ (операционный срез 1 мм) после выполнения первичной операции. В последующем этим пациентам выполнялось повторное оперативное вмешательство, а затем второй блок полихимиотерапии,
- лечебный патоморфоз 1-2 степени,
- поражение регионарных метастазов 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, как и пациенты первой группы, 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.

2.2.1 Критерии отбора больных для включения в исследование

Все больные ранее не получали противоопухолевое лечение. До начала запланированной терапии пациенты прошли полное клиническое обследование согласно клиническим рекомендациям Ассоциации Онкологов России. План лечения был обсужден на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

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.

Критерии невключения:

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.

Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, подписали информированное согласие на участие в научном исследовании, проведение обследования и лечение, а также публикацию полученных результатов. После включения в научно-исследовательскую работу идентификационные данные пациентов (без использования личной информации), результаты обследования, сопутствующие заболевания, результаты проведенного лечения, осложнения и все необходимые данные внесены и сохранены в базе данных исследования.

2.2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включено 160 пациентов в возрасте 28 - 79 лет (медиана 57±1,5 года) с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком ротоглотки. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Группы больных		p
	1 группа, n=77	2 группа, n=83	
Пол			
-Мужчины	54 (70,2%)	53 (63,9%)	0,40
-Женщины	23 (29,8%)	30 (36,1%)	
Средний возраст (M±SD)	59±10,5	55±11,1	0.02
Статус ECOG			
ECOG 0	30 (38,9%)	39 (47%)	0,4368
ECOG 1	22 (28,6%)	25 (30,1%)	
ECOG 2	20 (26%)	13 (15,7%)	
ECOG 3	5 (6,5%)	6 (7,2%)	
Локализация опухолевого процесса:			
- дужка небной миндалины	17 (22,1%)	23 (27,7%)	0,508
- миндалина	22 (28,6%)	21 (25,3%)	0,724
- ямка надгортанника	12 (15,6%)	16 (19,3%)	0,682
-боковая стенка ротоглотки	4 (5,2%)	6 (7,2%)	0,746
-задняя стенка ротоглотки	2 (2,6%)	-	0,499
-мягкое небо	7 (9%)	7 (8,4%)	1,000
-поражение, выходящее за пределы одной и более зон	13 (16,9%)	10 (12%)	0,657
Размеры опухоли по классификации TNM:			
T1	2 (2,6%)	2 (2,4%)	1,000
T2	21 (27,3%)	17 (20,5%)	0,342
T3	8 (10,4%)	15 (18,1%)	0,183
T4	23 (29,8%)	28 (33,7%)	0,598
T4a	23 (29,8%)	21 (25,3%)	0,554
N0	28 (36,3%)	37 (44,6%)	0,339
N1	22 (28,6%)	28 (33,7%)	0,599

Продолжение Таблицы 1

N2	11 (14,3%)	8 (9,6%)	0,458
N2a	10 (13%)	6 (7,2%)	0,303
N2b	2 (2,6%)	0	0,497
N2c	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1,000
N3	1 (1,3%)	2 (2,4%)	0,607
N3a	2 (2,6%)	1 (1,2%)	0,607
Стадии:			
I st	7 (9,1)	13 (15,6)	0,303
II st	17 (22,1)	13 (15,6)	0,599
III st	28 (36,4)	34 (41)	0,339
IV A st	23 (29,8)	22 (26,5)	0,498
IV B st	2 (2,6)	1 (1,2)	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 женщины, соотношение 3:1 (67%:33%). Общее состояние пациентов оценено по шкале ECOG. Большая часть больных имела 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%). Кроме того, 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%).

Для стадирования рака ротоглотки и равноценности оценки распространенности опухолевого процесса в работе была использована 7 версия международной классификации злокачественных заболеваний TNM 2010 год. Пациенты на момент установки клинического диагноза, преимущественно, 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. Опухоль, оцененная как T4a, выявлена у 51 (31,9%), T4b - 44 больных (27,5%). У 65 (40,6%) больных не было выявлено регионарного метастазирования, статус N0. Распространенное регионарное метастазирование, соответствующее N2 b/c - N3 отмечено у 45 (28,1%) человек.

Характеристика гистологического строения опухоли представлена в Таблице 2. У 59 (44,1%) пациентов опухоль имела умеренную степень дифференцировки, тенденция к ороговению отмечена 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%). Кроме того, 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
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	36 (46,7%)	68 (82%)	<0,001
не выявлена	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

2.3 Методы исследования

Для диагностики и динамической оценки эффективности лечения, а также планирования хирургического вмешательства пациентам проводился следующий объём обследования:

1. Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общий осмотр по органам и системам, осмотр полости рта и ротоглотки с пальпацией регионарных лимфоузлов;
2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) области первичного очага (челюстно-лицевая область и ротоглотка), органов грудной и брюшной полости на 640-срезовом томографе с толщиной срезов от 0,5 мм, с контрастным усилением. После проведения неоадьювантной полихимиотерапии эффективность лечения оценивалась на основании оценки данных МСКТ по критериям RECIST 1.1;
3. Эндоскопическое исследование ротоглотки с видеофиксацией на этапе первичной диагностики, после НПХТ и в процессе динамического наблюдения после окончания лечения, использовалась в соответствии со стандартным протоколом обследования;
4. Биопсия опухоли с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) с оценкой следующих показателей: p16, p53, Ki 67, PD-L1.

Степень лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии при исследовании послеоперационного материала проведена по модифицированной классификации Е. Ф. Лушникова и S. Chitose и соавт. с количественной оценкой клеточности опухоли [33,34]:

- I степень - слабый лечебный патоморфоз, общая клеточность опухоли более 70 %; отсутствие редукции или лишь незначительная потеря опухолевых клеток; (partial response - pPR).

- II степень - умеренный лечебный патоморфоз, клеточность снижена, от 10 до 70 % общей клеточности опухоли, появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток; (partial response, pPR)

- III степень - выраженный лечебный патоморфоз, менее 10 % общей клеточности опухоли; обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки; имеются фокусы карциномы *in situ*; (partial response, pPR)

- IV степень - резко выраженный, полный лечебный патоморфоз, отсутствие опухолевых элементов; макрофагальная инфильтрация в фиброваскулярной строме; (complete response cCR).

5. Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия метастатических очагов под ультразвуковой навигацией при их наличии с морфологическим исследованием, проводилась в соответствии с общепринятым протоколом выполнения процедуры.

6. Общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование по органам и системам проводилось в соответствии со стандартными методиками и включало: клинические анализы крови и мочи, электрокардиографию, фиброгастроуденоскопию, фиброларингоскопию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сосудов шеи и нижних конечностей.

При необходимости проводился осмотр кардиолога, смежных специалистов (эндокринолог, пульмонолог, ревматолог, гастроэнтеролог, невролог и др.) и кардиоонколога по показаниям. В частности, для пациентов в возрасте старше 65 лет и состоянием по шкале ECOG 2-3 балла до начала НПХТ обязательно выполнялось дополнительное обследование и консультация кардиоонколога с целью оценки вероятности развития и прогнозирования кардиотоксичности на фоне введения препаратов платины.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением пакетов помощью пакетов компьютерных программ «Statistica 7». Из числовых характеристик выборок, имеющих нормальное распределение,

оценивалось среднее арифметическое и его стандартное отклонение, для оценки различий двух выборок применялся критерий Стьюдента. При проведении множественных сравнений учитывалась поправка Бонферрони. Различия считались достоверными, если $p < 0,05$ в случаях, когда выборки имели ненормальное распределение использовали непараметрические критерии анализа данных.

Для определения связи между изучаемыми признаками проводили непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кривые выживания изображали с использованием метода Каплана-Мейера и сравнивали с использованием логарифмического рангового критерия.

Таким образом, достаточное количество включенных в исследование пациентов (160 человек), применение современных диагностических методов и современных методов статистического анализа позволило достаточно полно охарактеризовать результаты проведенного исследования, прогнозировать течение патологического процесса, оценить эффективность проводимой терапии и подвести логическое обоснование положениям, выдвигаемым на защиту.

ГЛАВА 3. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1 Характеристика результатов первого и второго этапов лечения пациентов

3.1.1 Результаты лечения пациентов на первом этапе

На первом этапе лечения больные, включенные в исследование, 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 по запланированной схеме. В общей сложности проведено 462 курса НПХТ.

Основными причинами прекращения лечения были тяжелые токсические, водно-электролитные и гематологические нежелательные явления (НЯ), вплоть до полной непереносимости НПХТ, обострение сопутствующей соматической патологии, потребовавшее коррекции сопроводительной терапии без исключения из исследования и изменения плана лечения. Летальных случаев не наблюдалось. Проведение меньшего числа курсов у некоторых пациентов, по сравнению с запланированным, из-за развившейся токсичности в процессе лечения по схеме TRF отмечали и другие исследователи [73].

Во время проведения НПХТ было зарегистрировано 456 случаев НЯ, связанных с введением цитостатических препаратов. Следует отметить, что осложнения 1-2 степени имели место в 89,6% (409/456) наблюдений и только в 10,4% (47/456) случаев развивались НЯ 3-4 степени тяжести (Таблица 3).

В случае развития НЯ всем пациентам проводилась посиндромная симптоматическая и инфузионная терапия, введение КСФ, адекватное обезболивание. Больные с низким нутритивным статусом получали нутритивную поддержку в виде энтерального и парентерального питания в зависимости от тяжести состояния и степени потери веса. Значительной потери веса в исследуемой группе пациентов не отмечено.

Таблица 3 - Частота встречаемости нежелательных явлений во время проведения неоадьювантной полихимиотерапии

Нежелательное явление	Степень по СТСАЕ 5.0		p
	1-2 степень, n =409	3-4 степень, n = 47	
Тошнота и рвота	102 (24,9%)	12 (25,5%)	1,0
Аллопеция	98 (23,9%)	2 (4,2%)	0,0012
Миелосупрессия	76 (18,6%)	15 (31,9%)	0.0353
Стоматит, мукозит	38 (9,2%)	5 (10,6%)	0.7911
Диспепсия	27 (6,6%)	6 (12,7%)	0.1343
Нейропатия периферическая	19 (4,6%)	1 (2,1%)	0.7089
Кардиотоксичность	17 (4,1%)	2 (4,2%)	1.00
Миалгия, арталгия	12 (3,5%)	2 (4,2%)	0.646
Ладонно-подошвенный синдром	9 (2,2%)	1 (2,1%)	1.00
Почечная недостаточность	5 (1,2%)	1 (2,1%)	0.4813
Фебрильная нейтропения	4 (0,9%)	0	1.00
Ототоксичность	2 (0,4%)	0	1.00

В 17,9% (82/456) случаях пациенты имели одновременно несколько осложнений. НЯ чаще развивались у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет), с распространенными опухолевыми поражениями и коморбидной патологией. Пациенты с IVA стадией заболевания чаще (в 4,5 раза, $p < 0,05$), по сравнению с больными I-II стадией, страдали от последствий высокой токсичности или непереносимости химиотерапии, с развитием трудно или слабо поддающихся купированию осложнений, вплоть до жизнеугрожающих состояний (ОНМК, инфаркт миокарда, ТЭЛА).

Основными НЯ 1-2 степени по системе СТСАЕ 5.0 являлись миелосупрессия, тошнота, рвота и аллопеция. Среди НЯ 3-4 степени тяжести преобладали тошнота и рвота, миелосупрессия и диспепсия. Следует отметить, что у больных, получивших предлагаемый вариант химиотерапевтического лечения

миелосупрессия 1-2 степени встречалась в 5 раз чаще, чем 3-4 тяжести ($p < 0,05$), что возможно, обусловлено профилактическим использованием колониестимулирующих факторов (КСФ) в каждом курсе НПХТ. Случаев фебрильной нейтропении не наблюдалось. В исследовании [71] отмечено, что НЯ НПХТ 3-4 степени могут достигать до 73,6% наблюдений. По данным R.R. Patel et al (2020) частота нейтропении и лейкопении III–IV степени на трехкомпонентной схеме достигает 79%, а фебрильная нейтропения регистрируется у 15% больных, что требует обязательного профилактического введения КСФ. Кроме этого, нередко отмечается гастроинтестинальная токсичность [72], что имело место и в нашем исследовании. Обращала внимание редко наблюдавшаяся аллопеция 3-4 степени ($p < 0,05$ по сравнению с 1-2 степенью тяжести), что благоприятно способствовало оптимизации социальной адаптации пациентов.

Кроме того, у больных III – IV стадиями на фоне основного заболевания имели место осложнения, связанные с опухолевым процессом – дисфагия (19/41, 46,3%), анемия (8/41, 19,5%), кахексия и тризм (каждое по 4/41, 9,8%), стеноз гортани и астенция (каждое по 3/41, 7,3%). Перечисленные осложнения несколько чаще наблюдались у лиц с IV стадией заболевания, но различия с III стадией были статистически не значимы. Нередко развивались водно-электролитные нарушения, почечная, печеночная и сердечно-сосудистая недостаточность. В 19,5% случаев (8/34) у них развивалось одномоментно несколько осложнений.

При развитии осложнений, связанных с основным опухолевым заболеванием, в виде дыхательной недостаточности вследствие обтурации верхних дыхательных путей опухолью, выполнялась трахеостомия, при нарастании дисфагии - установка назогастрального зонда или гастростомия, в 1 случае развилось аррозивное кровотечение из опухоли - выполнена остановка кровотечения. Всего было выполнено 28 хирургических пособий и манипуляций, осложнений не получено, достигнуто улучшение и стабилизация состояния пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 - Виды и количество пособий и манипуляций, выполненных по поводу осложнений, связанных с опухолевым процессом

Вид хирургического вмешательства	Количество больных (%)
Установка назогастрального зонда	15 (53,5 %)
Трахеостомия	4 (14,3%)
Гастростомия	8 (28,6%)
Остановка аррозивного кровотечения из опухоли	1 (3,6%)

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. Следует отметить, что первичные опухолевые очаги лучше отвечали на проведение трехкомпонентной НПХТ, чем метастазы в регионарные лимфоузлы (Таблица 5).

Таблица 5 - Оценка ответа первичной опухоли и метастазов в регионарные лимфоузлы 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.			

Так добиться полной регрессии первичного очага удавалось 4,4 раза чаще ($p < 0,05$), чем метастатически пораженных регионарных лимфоузлов. Частота достижения частичной регрессии вторичных очагов поражения и первичной опухоли статистически значимо не отличалась. Количество случаев стабилизации и прогрессирования опухолевого процесса также оказались одинаковыми.

Лучший ответ на проведение трехкомпонентной НПХТ первичной опухоли, чем пораженных регионарных лимфоузлов отмечали и другие исследователи [86]. По мнению этих авторов, ответ опухоли на НПХТ имеет решающее влияние для прогноза орофарингеальных карцином, в том числе для улучшения выживаемости больных. Ответ на НПХТ нередко используется и в качестве биомаркера для рестадирования и отбора пациентов на последующую лучевую терапию при различных злокачественных новообразованиях [87, 88].

После оценки общего состояния и результатов лечения, пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы, сопоставимые между собой по полу, стадиям заболевания, локализации опухоли, наличию метастазов в регионарных лимфоузлах и ряду других характеристик (Таблица 1). Сравнение выделенных групп по предложенным признакам показало отсутствие достоверных различий между ними, что позволило в последующем получить достоверные результаты при оценке данных второго этапа лечения и последующего наблюдения.

Больные с достигнутым контролем над заболеванием (полным ответом, частичным ответом, стабилизацией) были равномерно распределены в обе группы (соотношение 1:1), как и пациенты с прогрессией заболевания.

Гистологическая характеристика опухолей у пациентов 1 и 2 групп также статистически значимо не отличалась по степени дифференцировки и типу ороговения опухоли (Таблица 2). 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 ($p=0,049$).

Таким образом, выполнение первого этапа лечения показало удовлетворительную переносимость выбранной схемы лечения, при условии проведения поддерживающей терапии сопровождавшуюся, преимущественно,

развитием нежелательных явлений 1-2 степени тяжести. Осложнения, связанные с основным заболеванием, наблюдались в основном у больных с IV стадией, не влияли существенным образом на выполнение исследования, а при необходимости были во всех случаях успешно скорректированы за счет выполнения того или иного вида пособий. Результатом окончания первого этапа лечения стало выделение двух групп пациентов, сопоставимых по большинству клинических признаков и морфологических характеристик опухоли, что позволило получить достоверные результаты исследования на втором этапе лечения и при последующем наблюдении больных

3.2 Результаты второго этапа лечения пациентов

3.2.1 Клинические результаты лечения пациентов 1 группы

В 1 группе все 77 больных раком ротоглотки после рандомизации подверглись химиолучевой терапии 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).

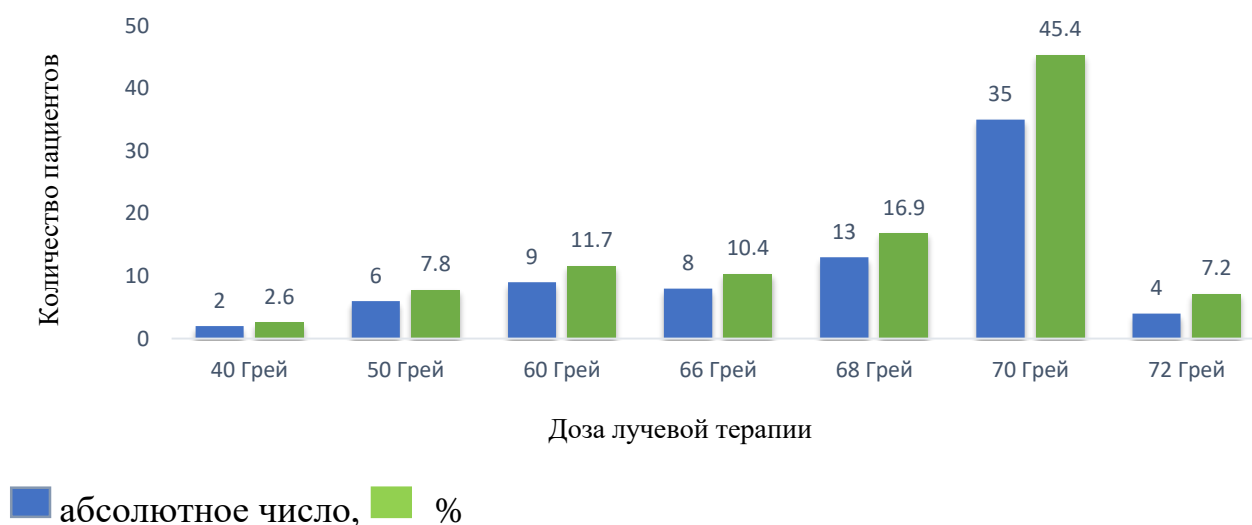


Рисунок 2 - Распределение больных 1 группы в зависимости от полученной дозы облучения

В остальных случаях суммарная доза лучевой терапии варьировала в зависимости от прогноза течения заболевания (группы риска), переносимости лечения и развития осложнений в ходе облучения или введения радиомодификатора. Чаще осложнения возникали у пожилых пациентов, у пациентов с местно-распространенными опухолями, имевших кахексию и нарушения глотания опухолевого генеза. В 2,6% случаях (2/77) на фоне осложнений и тяжелой токсичности доза лучевой терапии составила 40-50 Гр и лечение было прекращено. Отмечено, что снижение дозы облучения, даже у ВПЧ-позитивных больных, может способствовать значительному ухудшению результатов лечения [77]. Среди ранних постлучевых осложнений наиболее частыми побочными эффектами были радиоэпителиит и боли в зоне облучения, среди более поздних осложнений - ксеростомия и атрофический фарингит (Таблица 6). Согласно работе [71], острая токсичность химиолучевой терапии наблюдалась в 36-71% случаев и чаще всего включала мукозит 3 или 4 степени, дерматит и потребность в зондовом питании, а поздняя - в 56%. В исследовании [89] также была отмечена необходимость снижения дозы облучения у части пациентов в связи с плохой переносимостью лечения. Наиболее частыми осложнениями, по наблюдениям авторов, были лучевой мукозит 3 степени, сливной эпителиит, лучевой дерматит 2-3 степени, нарушения питания, болевой синдром, ксеростомия, что сопоставимо с нашими данными.

Таблица 6 - Постлучевые осложнения у больных 1 группы

Ранние постлучевые осложнения	
Вид осложнения	Количество больных (n=77)
Радиоэпителиит	48 (62,3%)
Дерматит	6 (7,8%)
Боль	28 (36,4%)
Дисфагия	14 (18,2%)
Поздние постлучевые осложнения	
Вид осложнения	Количество больных (n=71)
Некроз нижней челюсти	3 (4,2%)
Атрофический фарингит	25 (35,2%)

Продолжение Таблицы 6

Лучевая язва	1 (1,4%)
Фиброз	2 (2,8%)
Ксеростомия	37 (52,1%)
Тризм	3 (4,2%)

Снижение дозы цисплатина до 40 мг/м² проводилась в единичных случаях у ослабленных пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и ECOG статусом 2-3. По данным [71] 15%-30% больных не в состоянии перенести высокие дозы цисплатина на фоне лучевой терапии, что обуславливает необходимость использования более низких доз радиомодифицирующего агента. Системные осложнения ХЛТ отмечены у 34 (44,1%) пациентов, причем гематологические осложнения выявлены у 16 (47%) больных, гастроинтестинальные – у 18 (53%).

Через 8 - 12 недель после окончания лучевой терапии повторно проведена оценка опухоли по критериям RECIST 1.1. Следует отметить, что 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 (Рисунок 4). 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.



Рисунок 4 - Оценка ответа метастазов в регионарных лимфоузлах на проведенное лечение

Следует отметить, что проведение этапа химиолучевой терапии позволило увеличить число пациентов с достигнутой полной регрессией: первичного очага в 2 раза ($p = 0,008$) и в 3 раза ($p = 0,04$) метастатически пораженных лимфоузлов. В то же время, количество больных с достигнутым частичным ответом со стороны первичного очага не изменилось, а число лиц с частичным ответом со стороны пораженных лимфоузлов после второго этапа лечения увеличилось незначительно (в 1,3 раза, $p > 0,05$).

При сравнении частоты достижения полученных ответов обращало внимание, что первичная опухоль оказалась более чувствительной к назначенной ХЛТ, чем отдаленные метастазы: количество полных регрессий со стороны первичного очага было в 3 раза выше ($p < 0,001$), частичного ответа – в 1,3 раза

($p > 0,05$). В целом, необходимо отметить, что предложенная схема лечения позволила добиться контроля заболевания по первичному очагу в 94,8% наблюдений (73 человека), по метастатическим очагам – в 100% случаев, что обеспечило возможность выполнения хирургического этапа лечения.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами работы [73], в которой контроль над заболеванием был достигнут у 100% пациентов местнораспространенным ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки (T3-4 N0-1 либо T1-4 N2-3) после проведения 3 курсов НПХТ по схеме TRF. Данные по частоте частичных ответов также являются сопоставимыми – 60% [73]. Частота полных ответов (20%) в нашей работе была в 2 раза меньше, в проведенном исследовании в состав 1 группы входили и ВПЧ-негативные пациенты, менее чувствительные к противоопухолевой терапии.

В работе A. Budrukka et al (2025) у 630 больных орофарингеальным раком, получивших радикальную программу химиолучевой терапии, при оценке достигнутых результатов по критериям RECIST V1.1 через 12 недель после проведения терапии полный ответ был получен в 56,2% (354/630), частичный - в 28,3% (178/630), стабилизация - в 0,6% (4/630), прогрессия заболевания - в 8,4% (53/630) наблюдений. Контроля заболевания в общей сложности удалось достичь в 85,1% случаев [90]. Большая частота наблюдений, связанных с прогрессией и меньшее число случаев стабилизации заболевания могут быть обусловлены как разным подходом к отбору больных для проведения терапии, так и различиями в методике облучения.

Пациенты, имевшие частичный ответ или прогрессирование заболевания в последующем 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 (Таблица 7), из них на первичном очаге - 17 (17/60, 28,3%), на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования - 43 (43/60, 71,7%).

Таблица 7 - Виды выполненных хирургических вмешательств у больных 1 группы

Хирургическое вмешательство	Группа 1, n=60
Шейная фасциально-футлярная лимфаденэктомия	9 (15%)
Шейная фасциально-футлярная лимфаденэктомия видеоассистированная	1 (1,6%)
Операция Крайла	4 (6,6%)
Операция Крайла с ангиопластикой	1 (1,6%)
Глоссэктомия с РПК	6 (10%)
Глоссэктомия с микрохирургической реконструкцией	1 (1,6%)
Гемиглоссэктомия с РПК	3 (5%)
Резекция ротоглотки с РПК	1 (1,6%)
Резекция ротоглотки видеоассистированная	1 (1,6%)
Резекция дна полости рта	3 (5%)
Резекция дна полости рта с РПК	1 (1,6%)
Орофациальная резекция с РПК	9 (15%)
Резекция нижней челюсти	2 (3,3%)
Резекция щеки с РПК	1 (1,6%)
Трахеостомия	8 (13,3%)
Гастростомия	3 (5%)
РЧА опухоли	5 (8,3%)
Ларингфарингэктомия с РПК	1 (1,6%)
Подмышечная лимфаденэктомия	1 (1,6%)
Примечание: РПК – реконструктивно-пластический компонент	

Наиболее частыми видами оперативных вмешательств были шейная фасциально-футлярная лимфаденэктомия и орофациальная резекция с РПК. В 4 случаях операция носила нерадикальный характер, что составило 6,7% от всех выполненных хирургических вмешательств (4/60) и 7,6% от всех прооперированных пациентов (4/52).

Реконструктивно-пластический компонент 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 и при выполнении микрохирургических реконструкций чаще применялись ротированные кожно-мышечные лоскуты на питающих сосудах (Таблица 8). Выбор таких лоскутов (с включением большой грудной, грудино-ключично-сосцевидной мышц) был обусловлен высокой эффективностью и надежностью их использования, а также связан с вероятностью развития осложнений после ранее проведенной ХЛТ.

Таблица 8 - Типы аутотрансплантатов при выполнении реконструктивно-пластического этапа хирургического вмешательства в 1 группе

Типы аутотрансплантатов для реконструктивно-пластического компонента	Группа 1, n=23
Лоскут с включением большой грудной мышцы ротированный	13 (56,5%)
Лоскут с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы ротированный	4 (17,4%)
Лоскут на передних мышцах шеи ротированный	2 (8,7%)
Торакодорзальный реваскуляризированный лоскут	3 (13%)
Лоскут передне-боковой поверхности бедра реваскуляризированный (ALT-flap)	1 (4,4%)

Подходы к формированию артериальных и венозных анастомозов, выбор объема лоскута для трансплантации и ведение пациентов в послеоперационном периоде были сопоставимы в 1 и 2 группах и более подробно представлены в разделе 3.2.2.

В послеоперационном периоде у больных 1 группы в 53,3% случаев (32/60) развились послеоперационные осложнения. Наиболее частыми осложнениями были стоматит и краевой диастаз раны (Таблица 9).

Таблица 9 - Послеоперационные осложнения хирургических вмешательств в 1 группе

Послеоперационные осложнения	Группа 1, n=32
Стоматит	6 (18,7%)
Диастаз раны краевой	5 (15,6%)
Нагноение послеоперационных ран	4 (12,5%)
Длительная серома	4 (12,5%)
Послеоперационное кровотечение	3 (9,4%)
Слюнной свищ	2 (6,3%)
Некроз аутотрансплантата частичный	2 (6,3%)
Гематома	2 (6,3%)
Некроз аутотрансплантата полный	1 (3,1%)
Ранение грудного лимфатического протока	1 (3,1%)
Инфаркт миокарда	1 (3,1%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (3,1%)

Тактика ведения больных с послеоперационными осложнениями представлена в разделе 3.3.2. Летальных случаев не наблюдалось. Следует отметить, что у 2 пациентов после выполнения оперативного вмешательства развилось нехирургическое клинически значимое осложнение (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Данные осложнения имели место у возрастных пациентов с распространенными опухолевыми процессами и коморбидными заболеваниями.

Средние сроки госпитализации на время хирургического лечения в 1 группе составили 21 день.

Таким образом, в 1 группе после выполнения второго этапа лечения у большинства пациентов (94,8%) удалось достичь контроля опухолевого процесса по первичному очагу и в 100% наблюдений со стороны метастатических очагов в регионарных лимфатических узлах. Выполнение последующего хирургического лечения у больных со стабилизацией или прогрессированием заболевания в 53,3%

наблюдений сопровождалось развитием послеоперационных осложнений, среди них - 2 нехирургических клинически значимых осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). У большинства пациентов (92,4%) операция была выполнена радикально. Средние сроки пребывания в хирургическом стационаре соответствовали общепринятым.

3.2.2 Клинические результаты лечения 2 группы больных

Во 2 группе после проведения 3 курсов трехкомпонентной НПХТ было прооперировано 83 пациента. Всего выполнено 206 операций (Таблица 10), причем на первичном очаге - 83 (83/206, 40,3%), на первичном очаге и зонах регионарного метастазирования - 123 (123/206, 59,7%).

Таблица 10 - Виды выполненных хирургических вмешательств у больных 2 группы

Хирургическое вмешательство	Группа 2, n=206
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия	18 (8,7%)
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия видеоассистированная	15 (7,3%)
Шейная фасциально-фулярная лимфаденэктомия роботассистированная	6 (3%)
Операция Крайла	8 (3,9%)
Селективная шейная лимфаденэктомия	35 (17%)
Глоссэктомия с РПК	6 (3%)
Глоссэктомия с микрохирургической реконструкцией	8 (3,9%)
Гемиглоссэктомия с РПК	16 (7,7%)
Гемиглоссэктомия с микрохирургической реконструкцией	12 (5,8%)
Резекция ротоглотки с РПК	6 (3%)
Резекция ротоглотки видеоассистированная	11 (5,3%)
Резекция ротоглотки роботассистированная	7 (3,4%)

Продолжение Таблицы 10

Резекция дна полости рта с РПК	5 (2,4%)
Орофациальная резекция с РПК	3 (1,4%)
Резекция нижней челюсти с микрохирургической реконструкцией	3 (1,4%)
Резекция щеки с РПК	3 (1,4%)
Трахеостомия	42 (20,4%)
Гастростомия	2 (1%)

Реконструктивно-пластический компонент применялся при хирургических операциях в 49,8% (101/206) случаев во 2 группе. 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 предпочтение в выборе отдавалось свободным реваскуляризированным и реиннервированным аутотрансплантатам (лучевой, ALT, TRAM), которые были использованы в лечении в 74,7% (62/83), применялись микрохирургические техники (Таблица 11). Выбор реваскуляризированных кожно-фасциальных и ротированных лоскутов в нашем исследовании в целом соответствовал представленному другими авторами [91, 92], выполняющими реконструктивно-пластические операции по поводу орофарингеального рака.

Таблица 11 - Типы аутотрансплантатов при выполнении реконструктивно-пластического этапа хирургического вмешательства во 2 группе

Типы аутотрансплантатов для РПК	Группа 2, n=62
Лоскут с включением большой грудной мышцы ротированный	3 (4,8%)
Лоскут с включением грудино-ключично-сосцевидной мышцы ротированный	7 (11,3%)
Лоскут на передних мышцах шеи ротированный	13 (20,9%)

Продолжение Таблицы 11

Лучевой реваскуляризированный лоскут	23 (37,1%)
Торакодорзальный реваскуляризированный лоскут	6 (9,7%)
Лоскут передне-боковой поверхности бедра реваскуляризированный (ALT-flap)	8 (12,9%)
Лоскут с включением прямой мышцы живота реваскуляризированный (TRAM-flap)	2 (3,2%)

Вариант и объем трансплантата выбирали индивидуально в зависимости от размеров и локализации послеоперационного дефекта, предшествующего лечения, общего состояния пациента. Преимущественно использовались лучевой реваскуляризированный лоскут и лоскут на передних мышцах шеи ротированный. При большом объеме лоскута и/или резекции корня языка во время операции, а также при наличии других факторов риска развития асфиксии выполняли трахеостомию. В 8 случаях операция носила нерадикальный характер, что составило 4% от всех выполненных хирургических вмешательств (8/206), ($p > 0,05$ с 1 группой) и 9,6% от всех прооперированных пациентов (8/83), ($p > 0,05$ с 1 группой). Эти пациенты были подвергнуты повторным хирургическим вмешательствам.

Также отмечено, что у 52,3% пациентов 2 группы после НПХТ произошло рестадирование опухолевого процесса, что позволило изменить объем хирургического вмешательства, вплоть до туморэктомии, и применить миниинвазивные хирургические технологии и реконструктивно-пластический компонент без снижения радикальности.

При микрохирургической пересадке лоскута, чаще всего выполнялись 1 артериальный и 2 венозных анастомоза для обеспечения адекватного кровоснабжения и дренирования лоскута. В качестве реципиентных артерий выделяли верхнюю щитовидную или лицевую для последующего анастомозирования с артерией лоскута конец-в-конец. В качестве альтернативного варианта выполняли анастомозы непосредственно к наружной сонной артерии по типу конец-в-бок. Венозные анастомозы выполняли по типу конец-в-бок к

наружной или внутренней яремной венам из-за их поверхностного расположения и высокого риска пережатия и, как следствие, тромбообразования.

После выполнения реконструкции органов ротоглотки пациенты поступали в отделение интенсивной терапии на срок 12-48 часов. В течение первых суток оценивали кровоснабжение лоскута и контроль отделяемого по дренажам. Всем больным назначали инфузионную и инъекционную терапию с использованием антибиотиков, противовоспалительных препаратов, средств, улучшающих микроциркуляцию, антикоагулянтов, гормональных и противоотечных препаратов, инфузионную терапию. На следующие сутки после операции начинали нутритивную поддержку через назогастральный зонд. Пациентам с трахеостомой ежедневно выполнялась смена трахеостомической трубки и трахеобронхиальная санация, контролировалась оксигенация крови. При необходимости разжижения мокроты назначали ингаляции с физиологическим раствором и муколитиками.

Средние сроки декануляции в 1 и 2 группах составили 5-7 суток, начало питание через верхние пищеварительные пути и удаление назогастрального зонда выполнялось через 14-22 дней. Нутритивную поддержку продолжали до полного восстановления и реабилитации пациента. В течение всего срока нахождения в стационаре выполняли ежедневные перевязки, санацию полости рта и глотки.

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, по-видимому, связано с отсутствием компонента химиолучевого лечения и более ранними сроками проведения операций. Преобладали краевой диастаз раны и нагноение послеоперационных ран (Таблица 12). Структура послеоперационных осложнений в нашем исследовании соответствовала описанной ранее в работах других авторов [93], однако в отличие от этих исследователей мы не наблюдали случаев послеоперационного психоза или поражений черепно-мозговых нервов.

Таблица 12 - Послеоперационные осложнения хирургических вмешательств во 2 группе

Послеоперационные осложнения	Группа 2, n=42
Стоматит	7 (16,7%)
Диастаз раны краевой	9 (21,4%)
Нагноение послеоперационных ран	8 (19%)
Длительная серома	5 (11,9%)
Послеоперационное кровотечение	3 (7,1%)
Слюнной свищ	1 (2,4%)
Некроз аутотрансплантата частичный	5 (11,9%)
Гематома	1 (2,4%)
Некроз аутотрансплантата полный	2 (4,8%)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,4%)

Нехирургические клинически значимые осложнения послеоперационного периода имели место в 2 раза реже, чем в 1 группе. В случаях развития послеоперационных раневых осложнений, пациентам проводилась смена антибактериальной терапии, как системной, так и локальной, в ране. У этих больных заживление ран прошло вторичным натяжением. При развитии частичного некроза трансплантата выполнялась некрэктомия, при полной гибели трансплантата – его удаление. В ситуациях послеоперационного кровотечения или формирования гематомы, больным выполнялась срочная ревизия раны с остановкой кровотечения и удаление гематомы. Летальных случаев не наблюдалось

Средние сроки госпитализации на время хирургического лечения во 2 группе составили 17 дней, что было в 1,3 раза меньше, чем в 1 группе.

Пациентам 2 группы (n=82) после хирургического лечения проведена адьювантная ПХТ по схеме TRF. Показано, что такой подход к лечению является достаточно безопасным, особенно при ВПЧ-негативном заболевании [94]. 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 нежелательных эффектов 2-3 степени. Преобладали стоматит, анемия, лейкопения, нарушения ритма сердца и другие проявления кардиотоксичности (Таблица 13). Всего проведено 227 курсов ПХТ. На фоне проводимой ПХТ все пациенты получали сопроводительную симптоматическую терапию и нутритивную поддержку. Следует отметить, что 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. Нежелательные явления чаще имели место у возрастных и ослабленных пациентов, а также у пациентов после обширных хирургических вмешательств.

Таблица 13 - Осложнения адъювантной полихимиотерапии во 2 группе

Осложнение	Количество больных, %
Стоматит	12 (27,3%)
Анемия	9 (20,5%)
Нарушения ритма сердца, кардиотоксичность	6 (13,6%)
Лейкопения	6 (13,6%)
Гастроинтестинальные нарушения	5 (11,4%)
Тромбоцитопения	2 (4,5%)
Почечная недостаточность	2 (4,5%)
Электролитные нарушения	1 (2,3%)
Токсический гепатит	1 (2,3%)

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что у больных, перенесших неадъювантную трехкомпонентную химиотерапию с последующей операцией, статистически значимо реже развиваются послеоперационные осложнения ($p < 0,001$), меньше сроки пребывания в хирургическом стационаре по сравнению с пациентами, получившими НПХТ с последующим химиолучевым компонентом и в дальнейшем подвергшимся хирургическому вмешательству. Летальных исходов после выполнения оперативных вмешательств не наблюдалось, нехирургические клинически значимые осложнения имели место в 2 раза реже. Кроме того, у больных 2 группы

операционное удаление опухоли происходило в более ранние сроки и за счет отсутствия постлучевых изменений окружающих тканей имелись лучшие условия для проведения операций.

Адьювантная химиотерапия не сопровождалась высокой токсичностью. Больше половины зарегистрированных осложнений не превышала 1-2 степени по СТСАЕ 5.0, что свидетельствовало об удовлетворительной переносимости проведенного лечения.

3.3 Морфологическая оценка послеоперационного материала у больных 1 и 2 групп

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 адьювантной полихимиотерапии. Полученные данные представлены в Таблице 14.

Гистопатологический результат противоопухолевой терапии определен как фактор, влияющий на исход лечения [95]. В ранее проведенных исследованиях показано, что частота патологических полных ответов после НПХТ может варьировать от 2,9% [71] до 15,5% [96] наблюдений. Определяющими факторами являются состав больных, включенных в исследования, и полнота проведенного курса лечения. Но высокое количество осложнений лечения (до 72,5%) в этих исследованиях указывает на неполный объем терапии, полученной больными. По-видимому, меньшее число тяжелых НЯ, заставляющих прерывать или отменять лечение, связано с более частым достижением патоморфоза 4 степени во 2 группе.

Таблица 14 - 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)				

Возможно, разная степень лечебного патоморфоза связана с различиями молекулярного портрета опухолей больных 1 и 2 групп, поскольку в 1 группе преобладал более агрессивный тип новообразований, а во второй чаще встречались опухоли более чувствительные к лечению. Другим объяснением может быть неполное количество курсов полихимиотерапии на 1 этапе лечения (снижение доз цитостатиков и неполное количество курсов), не полностью пройденное химиолучевое лечение на 2 этапе (снижение дозы облучения) вследствие развития осложнений противоопухолевого лечения или осложнений, связанных с опухолевым процессом у больных IV стадии. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что при развитии серьезных НЯ противоопухолевой терапии дальнейшее ее проведение при нормализации состояния больных не имеет принципиальных преимуществ перед выполнением радикального хирургического вмешательства, дополненного адъювантной химиотерапией. Напротив, выполнение операции в более ранние сроки обуславливает меньшее количество хирургических и нехирургических осложнений и уменьшает длительность пребывания в стационаре.

Анализ лечебного патоморфоза у лиц с различным ВПЧ-статусом (Таблица 16) показал, что в препаратах пациентов 1 и 2 групп с ВПЧ-позитивным раком

ротоглотки преобладал полный лечебный ответ (4 степень патоморфоза) – 54,7% (35/70), причем прослеживалась тенденция к повышению этого показателя в препаратах 1 группы ($p > 0,05$) (Рисунок 5).

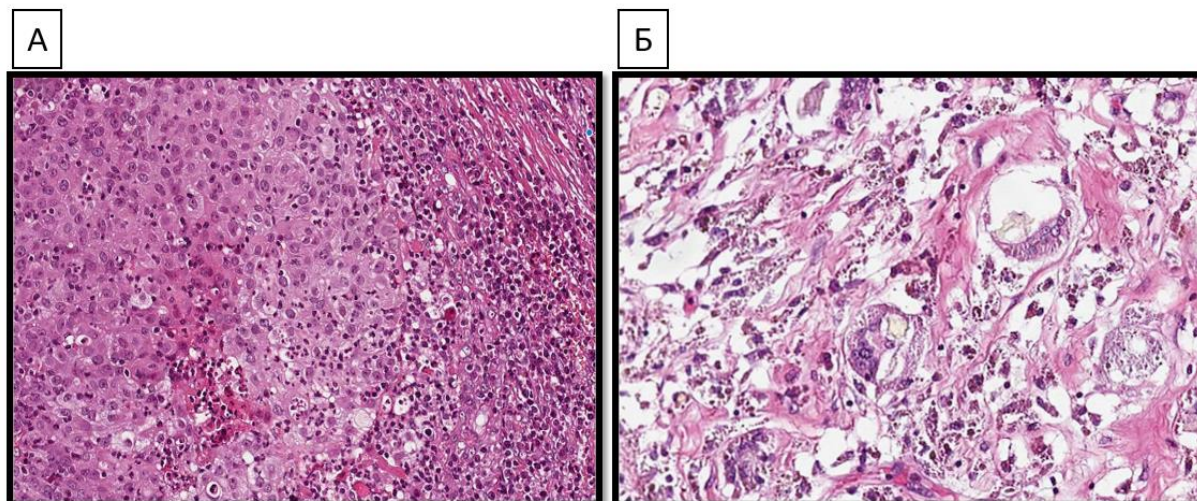


Рисунок 5 - ВПЧ-положительный рак ротоглотки: А - до лечения, Б - полный лечебный патоморфоз 4 степени по Е. Ф. Лушникову, очаги фиброза, невроза и гранулематозного воспаления. Окраска гематоксилин-эозин

В 34,4% (22/70) случаев в препаратах 1 и 2 групп у ВПЧ-положительных больных имел место патоморфоз 3 степени, причем во 2 группе у лиц с ВПЧ-положительными опухолями 3 степень патоморфоза встречалась в 5 раз чаще ($p = 0,004$), чем среди ВПЧ-негативных пациентов.

Патоморфоз 2 степени преобладал в препаратах больных 2 группы ($p = 0,04$), чем в 1 группе. Частота патоморфоза 2 степени статистически значимо не отличалась в препаратах лиц с ВПЧ-положительными и ВПЧ-негативными опухолями во 2 группе, но была в 3 раза выше ($p < 0,001$) в случаях ВПЧ-негативных опухолей в препаратах 1 группы по сравнению с ВПЧ-ассоциированными новообразованиями.

В случаях ВПЧ-положительных новообразований в препаратах 2 группы в 6 раз реже ($p = 0,004$) встречались опухоли с 1 степенью патоморфоза, а в 1 группе различия по этому показателю между ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-негативными новообразованиями не наблюдались (Таблица 15).

Таблица 15 - Лечебный патоморфоз в препаратах больных с различным ВПЧ-статусом

Степень лечебного патоморфоза	Группа 1 (n=64)		Группа 2 (n=64)	
	p16-, n=18	p16+, n=46	p16-, n=34	p16+, n=30
1 степень	3 (16,7%)	7 (15,2%)	12 (35,3%)	2 (6,7%)*
2 степень	9 (50%)	3 (6,5%)*	13 (38,2%)	7 (23,3%)**1-2
3 степень	5 (27,7%)	12 (26,1%)	2 (5,9%)**1-2	10 (33,3%)*
4 степень	1 (5,6%)	24 (52,2%)*	7 (20,6%)	11 (36,7%)

Примечание: *– различия между подгруппами пациентов с разным ВПЧ-статусом в пределах одной лечебной группы статистически значимы ($p < 0,05$), **– различия между группами с одинаковым типом ВПЧ-статуса статистически значимы ($p < 0,05$)

В препаратах с ВПЧ-негативным раком ротоглотки полный лечебный патоморфоз удалось выявить только в 12,5% (8/52) суммарно у пациентов обеих групп, что было в 4,4 раза реже, чем при ВПЧ-позитивных случаях ($p < 0,001$). Следует отметить, что 4 степень патоморфоза в 1 группе была достигнута в 24 раза реже ($p < 0,001$) при ВПЧ-негативном статусе опухоли, чем при ВПЧ-позитивном, а во 2 группе различия по этому показателю не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Третья степень лечебного патоморфоза зарегистрирована только в 10,9% (7/52) случаев, в 3,3 раза реже, чем в препаратах ВПЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,018$), причем во 2 группе патоморфоз 3 степени встречался в 2,5 раза реже ($p = 0,03$), чем в 1 группе при ВПЧ-негативном статусе опухоли.

В ранее проведенных исследованиях показано, что пациенты с ВПЧ-позитивными опухолями имеют лучший прогноз заболевания и хорошо отвечают на режимы ПХТ, включающие высокие дозы цисплатина [71,97] и более чувствительны к химиолучевому лечению. Вероятно, с этими факторами связана более высокая частота патоморфоза 4 степени, наблюдаемая у ВПЧ-позитивных больных по сравнению с ВПЧ-негативными пациентами. Q. Zhang et al (2023) также наблюдали в ВПЧ-положительной подгруппе рака ротоглотки более высокую частоту полной ремиссии как со стороны первичного очага, так и со стороны

регионарных лимфоузлов, чем у ВПЧ-негативных больных [86]. По данным [98] НПХТ значительно улучшала выживаемость без прогрессирования больных высокого риска p16-позитивного орофарингеального рака с поражением нижней части шеи и/или N3.

Таким образом, ВПЧ-ассоциированные опухоли в нашем исследовании оказались более чувствительны к противоопухолевой терапии, при лечении этой группы пациентов чаще удавалось достичь лечебного патоморфоза, чем при лечении ВПЧ-негативных больных. Обе схемы лечения - НПХТ и НАХТ в сочетании с химиолучевой терапией оказались равно эффективны в количестве случаев достижения патоморфоза 4 степени.

Проанализированы особенности лечебного патоморфоза первичного очага и регионарных лимфоузлов в препаратах больных 1 и 2 групп с различным ВПЧ - статусом (Таблица 16).

Таблица 16 - 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%)

Продолжение Таблицы 16

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)				

В препаратах больных 1 группы при p16+ опухолях не было выявлено статистически значимых различий степени лекарственного патоморфоза первичного очага и пораженных регионарных лимфоузлов. Напротив, при p16– опухолях патоморфоз 4 степени реже (p=0,047) наблюдался в первичном очаге, чем в регионарных лимфоузлах. Различия с p16+ опухолями по данному показателю также были статистически значимо достоверны (p<0,0001).

В препаратах лимфоузлов пациентов 2 группы с p16+ опухолями в 1,86 раз реже (p=0,033) был выявлен патоморфоз 4 степени, в 2,6 раза реже (p=0,021) – патоморфоз 3 степени, но в 4,5 раза чаще (p=0,022) наблюдался патоморфоз 1 степени. При p16– новообразованиях патоморфоз 4 степени в первичном очаге встречался в 4,3 раза реже (p=0,016), чем в случаях p16+ опухолей. У ВПЧ–негативных больных в препаратах лимфоузлов в 3 раза реже (p=0,028), чем в первичном очаге был зарегистрирован патоморфоз 3 степени и в 3,3 раза чаще (p=0,034) - патоморфоз 1 степени (Рисунок 6).

Сравнение степени патоморфоза первичного очага и регионарных лимфоузлов у пациентов 1 и 2 групп с p16+ опухолями не выявило статистически значимых различий. Напротив, в случаях ВПЧ-негативных новообразований во 2 группе статистически значимо чаще (p=0,002) имел место лечебный патоморфоз 4 степени и 1,6 раза реже встречался патоморфоз 2 степени (p=0,039) первичного очага, но в 5 раз чаще (p=0,043), чем в 1 группе, был выявлен патоморфоз 1 степени в регионарных лимфоузлах.

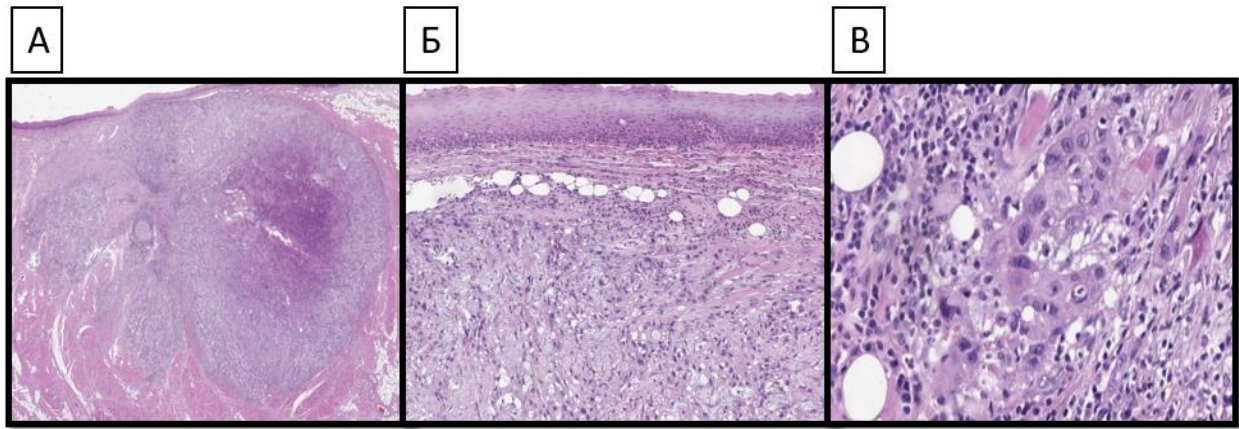


Рисунок 6 - Метастаз ВПЧ-положительного рака ротоглотки: А - плоскоклеточная карцинома ротоглотки, DOI 5мм, окраска гематоксилин-эозином, увеличение на 100; Б – плоскоклеточная карцинома языка со слабо выраженным лечебным патоморфозом, окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200; В - плоскоклеточная карцинома языка со слабо выраженным лечебным патоморфозом, дистрофическими изменениями опухолевых клеток в зоне инвазивного роста , окраска гематоксилин-эозином, увеличение 400

Таким образом, обе схемы лечения показали лучшие результаты в случаях ВПЧ-положительных опухолей. Неoadьювантная полихимиотерапия в сочетании с лучевым компонентом не улучшала частоту полной регрессии опухоли в первичном очаге у ВПЧ-негативных больных и не имела существенных преимуществ по частоте достижения полного морфологического ответа со стороны регионарных лимфоузлов.

Проведена оценка лечебного патоморфоза в препаратах больных с разным PD-L1 статусом первичной опухоли и регионарных лимфоузлов. Всего в 1 группе проанализировано 42, во 2 группе – 101 микропрепарат (Таблица 17). Не выявлено статистически значимых отличий степени лечебного патоморфоза первичного очага и пораженных лимфоузлов в 1 группе как у больных PD-L1+, так и у больных PD-L1– новообразованиями. Прослеживалась тенденция к увеличению случаев патоморфоза 4 степени при PD-L1+ новообразованиях. По-видимому, использование НПХТ с последующей химиолучевой терапией было одинаково эффективно при PD-L1+ и PD-L1– опухолях с незначительным повышением результативности в случаях PD-L1+ статуса опухоли.

Таблица 17 - 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%)
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)				

Во 2 группе также не выявлено статистически значимых отличий в степени патоморфоза первичного очага и лимфоузлов при PD-L1+ карциномах. Но при PD-L1- опухолях патоморфоз 4 степени в первичном очаге выявлялся в 2,7 раза чаще (p=0,008), чем в лимфоузлах. Напротив, патоморфоз 1 степени встречался в 6 раз чаще (p=0,038) в лимфоузлах, чем в первичной опухоли, патоморфоз 2 степени также был в 3 раза чаще (p=0,029) в лимфоузлах, что указывает на меньшую эффективность трехкомпонентной НПХТ в отношении пораженных лимфоузлов при отсутствии экспрессии PD-L1.

Не выявлено статистически значимых различий по степени лечебного патоморфоза у больных 1 и 2 групп. Полученные данные свидетельствовали о том, что трехкомпонентная НПХТ является равно эффективной НПХТ в сочетании с химиолучевым компонентом для пациентов с разным PD-L1 статусом новообразований. Выполнение хирургического вмешательства, в качестве следующего после НПХТ этапа лечения, в свою очередь, позволяет избежать

прогрессии заболевания, связанной с неполным патоморфозом опухоли в лимфоузлах у больных PDL1– карциномами.

Не выявлено в 1 группе различий степени патоморфоза первичного очага и лимфоузлов при p53wt опухолях, а также при сравнении p53wt и p53mut новообразованиях (Таблица 18). В подгруппе p53mut патоморфоз 1 степени чаще был выявлен в первичном очаге, чем в лимфоузлах ($p=0,044$).

Таблица 18 - 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 ($p<0,05$)				

Во 2 группе при p53wt новообразованиях патоморфоз 2 степени реже встречался в первичном очаге ($p=0,005$), чем при p53mut опухолях, а частота лечебного патоморфоза 3-4 степени статистически значимо не отличалась. Распределение степени лечебного патоморфоза в регионарных лимфоузлах при p53wt и p53mut также не различалось.

В подгруппе p53wt опухолей патоморфоз 2 степени чаще ($p=0,002$) был выявлен в лимфоузлах, чем в первичном очаге, а в подгруппе p53mut - патоморфоз 1 степени ($p=0,018$).

При сравнении лечебного патоморфоза в 1 и 2 группах с p53wt опухолями статистически значимые отличия отмечены только по первичному очагу при 2 степени патоморфоза, во 2 группе данный показатель был ниже ($p=0,049$), а частота 3-4 степени не различалась ($p>0,05$). Не было выявлено статистически значимых отличий и по частоте распределения степени патоморфоза в лимфоузлах.

Для p53mut новообразований отличий степени патоморфоза между 1 и 2 группами в первичном опухолевом очаге не наблюдалось, в лимфоузлах 2 группы чаще ($p=0,015$) имел место патоморфоз 1 степени, чем в 1 группе, но 3-4 степени лечебного патоморфоза были представлены с одинаковой частотой.

Таким образом, применение дополнительного компонента химиолучевой терапии после неоадьювантной полихимиотерапии 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 неоадьювантной полихимиотерапии с химиолучевым компонентом не имеет значимых преимуществ для улучшения ближайших результатов лечения по сравнению с проведением только неоадьювантной полихимиотерапии. Наилучшие результаты лечения удается получить при p16-позитивных новообразованиях. Другие показатели, характеризующие молекулярный портрет опухоли, оказываются менее значимы

для достижение полного регресса первичного очага, но наличие PD-L1– опухолей сопровождается худшим ответом со стороны регионарных лимфоузлов, что требует применения хирургического компонента лечения.

Вероятно, персонализированный подход к лечению должен предполагать наряду с деинтенсификацией терапии у пациентов с хорошим ответом и интенсификацию противоопухолевого лечения у больных с незначительным лечебным патоморфозом, в частности за счет проведения послеоперационных курсов полихимиотерапии или химиолучевой терапии.

Клинические примеры

- Клинический пример № 1.

Пациентка: К., 53 года. Диагноз: Рак ротоглотки слева с поражением миндалины T2N0M0 II st (p16-, p53 mut, PDL1-). Состояние после 3 курсов НПХТ по схеме TPF+ХЛТ (СОД-70 Гр). Ответ первичного очага >70%.



Рисунок 7 - Локальный статус пациентки после НПХТ и ХЛТ: А - в области левой миндалины постлучевой рубец, опухолевая ткань визуально не определяется; Б и В - данные МСКТ после ХЛТ, определяется новообразование без четких границ неправильной формы размерами 1,2x0,8см

Пациентке проведена роботассистированная резекция ротоглотки слева с одномоментной микрохирургической реконструкцией послеоперационного дефекта ротоглотки реваскуляризированным лучевым лоскутом.

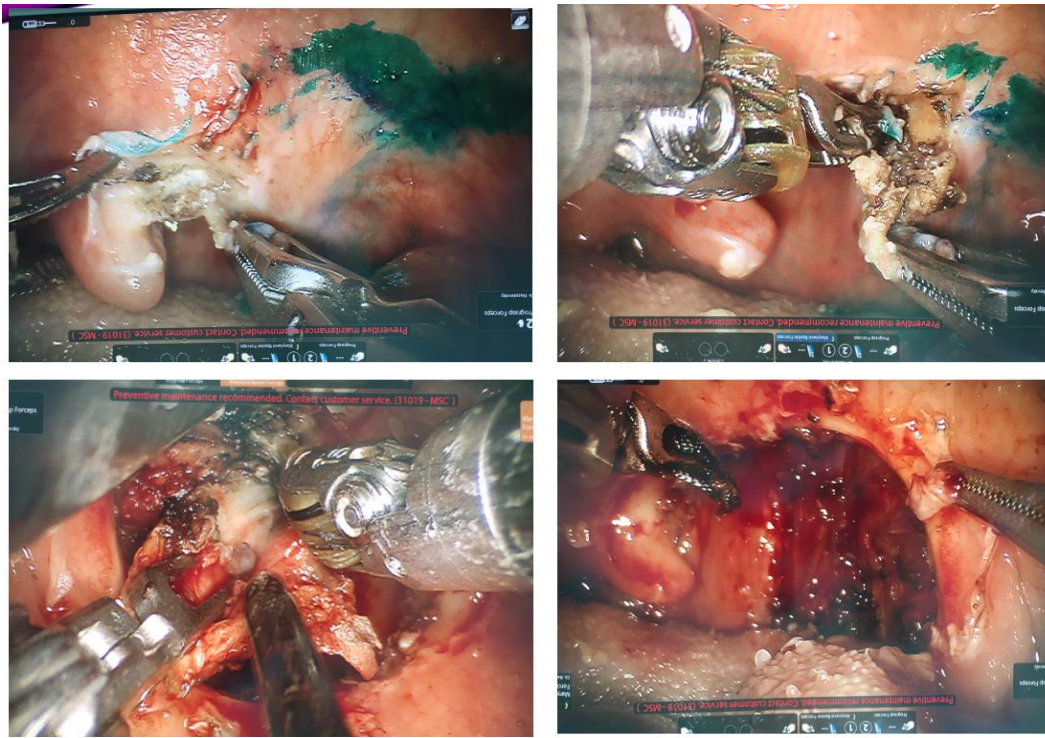


Рисунок 8 - Этапы роботассистированной резекции ротоглотки слева

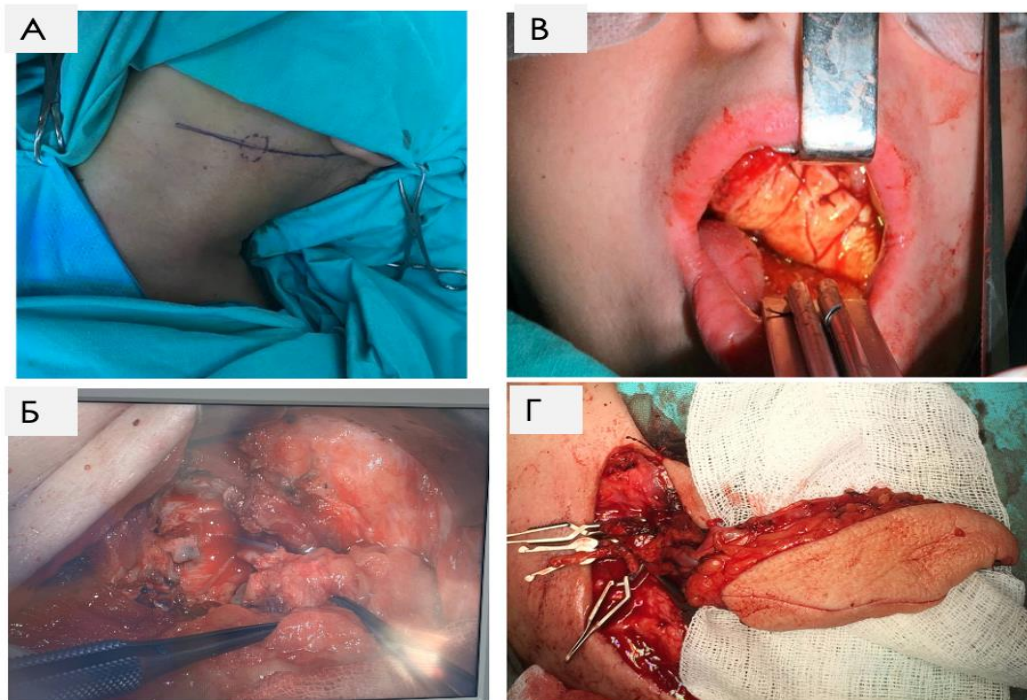


Рисунок 9 - Этап микрохирургической реконструкции: А - предоперационная разметка доступа к шейным реципиентным кровеносным сосудам, Б - микрососудистые анастомозы, В - свободный лоскут фиксирован в ротоглотке, Г - лучевой лоскут в момент наложения микрососудистых анастомозов



Рисунок 10 - Вид пациентки на 30 сутки после операции: А - внешний вид пациентки, назогастральный зонд удален на 14 сутки после операции, Б - локальный статус в полости ротоглотки слева определяется жизнеспособный лучевой лоскут

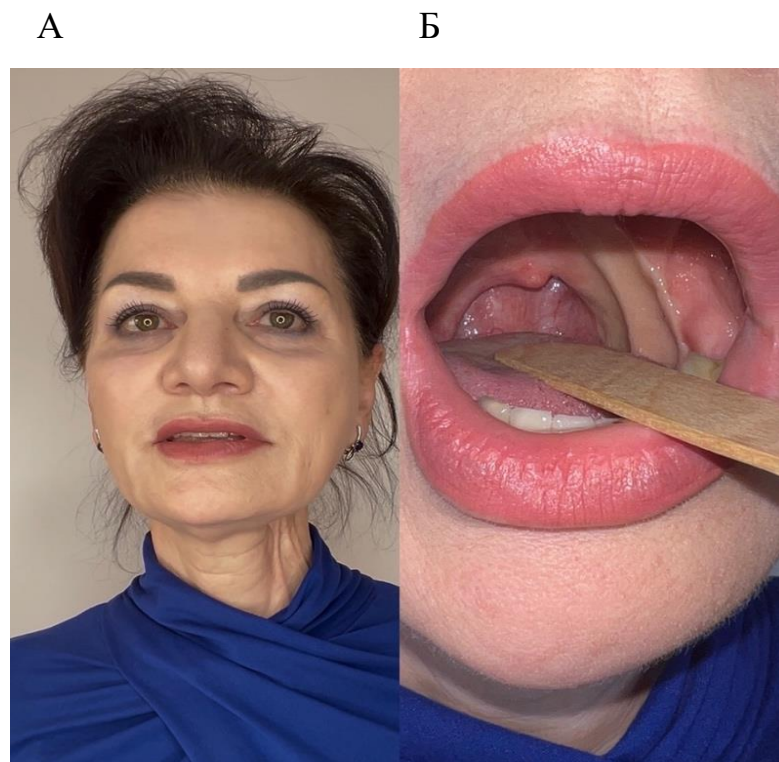


Рисунок 11 – Отдаленный результат наблюдения: А – общий вид пациентки через 10 лет после проведенного лечения, Б – локальный статус

Срок наблюдения пациентки - 10 лет без прогрессирования и рецидива.

- Клинический пример № 2.

Пациент: Т., 59 лет. Диагноз: Рак ротоглотки (левая миндалина) T2N1M0 III st (p16+, p53, PD-L1+), метастазы в шейные лимфоузлы слева. Состояние после 3 курсов НПХТ. Ответ опухолевых очагов 90%. По данным контрольного МСКТ: в окологлоточном пространстве слева определяется образование овальной формы, с четкими, ровными контурами, размерами до 33,1x25,6x40,6 мм, неоднородной плотности, неоднородной структуры, в артериальную фазу неравномерно накапливает контраст. Выявленная структура интимно прилежит и оттесняет кпереди левую поднижнечелюстную слюнную железу, кзади - левую грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Убедительных признаков прорастания не выявлено.

Данные динамики ответа первичного очага в течение курсов НПХТ представлены на Рисунке 12.



Рисунок 12 - Динамика в области первичной опухоли в ответ на проведение трехкомпонентной НПХТ по курсам

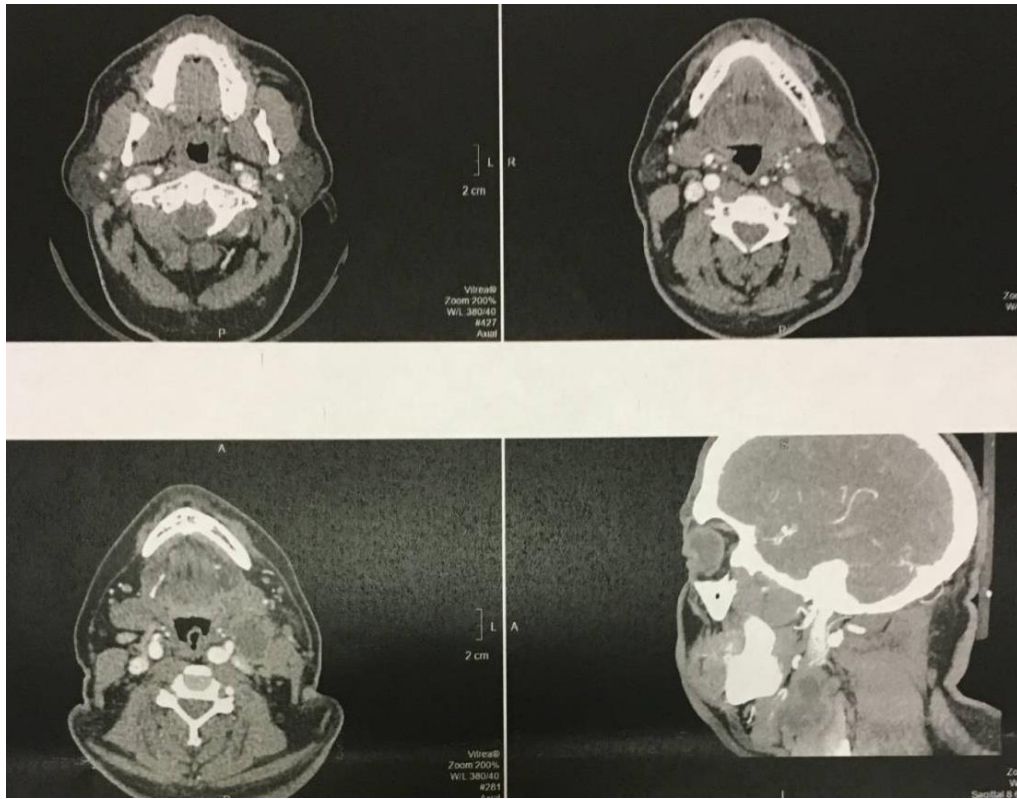


Рисунок 13 - Данные контрольного МСКТ после завершения 3 курсов НПХТ

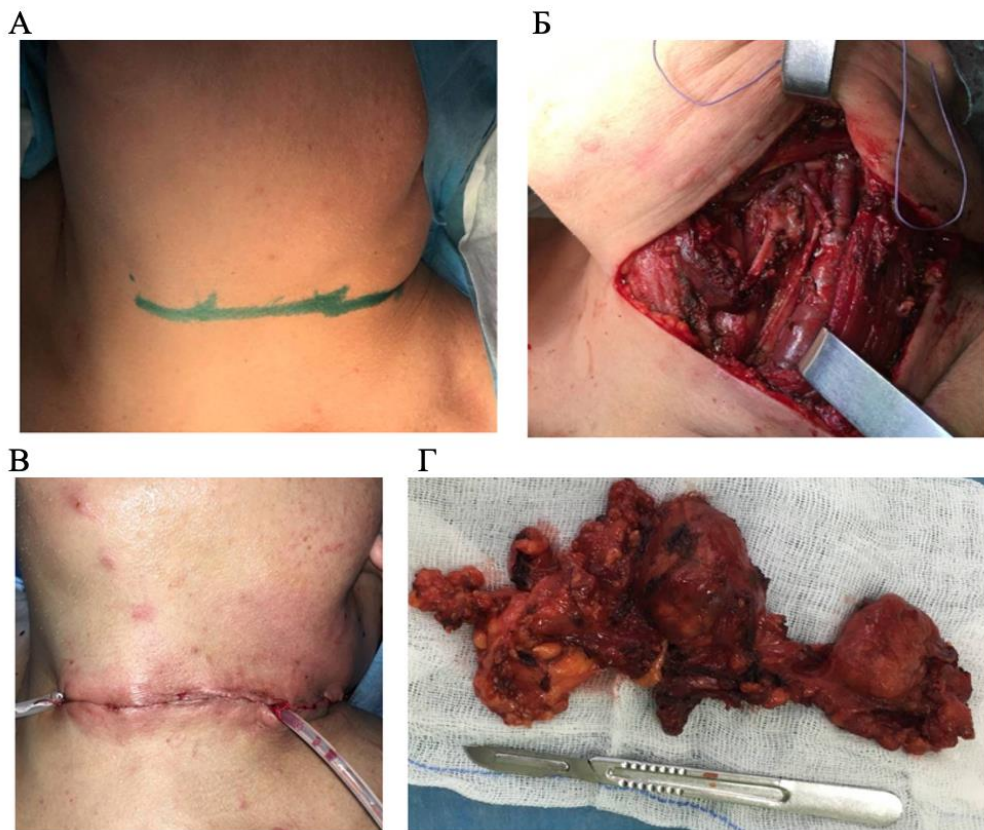


Рисунок 14 – 1 этап шейная лимфаденэктомия лимфатических: А – предоперационная разметка, Б – вид раны после лимфодиссекции, В – вид ушитой раны на боковой поверхности шеи, Г – макропрепарат (клетчатка шеи с лимфоузлами I-VI групп)

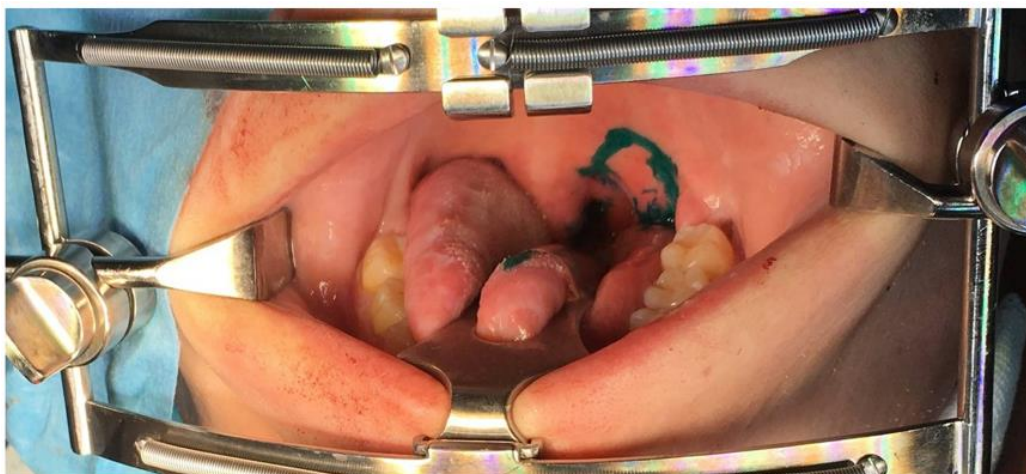


Рисунок 15 - Второй этап операции - установка роторасширителя и предоперационная разметка резекции ротоглотки слева

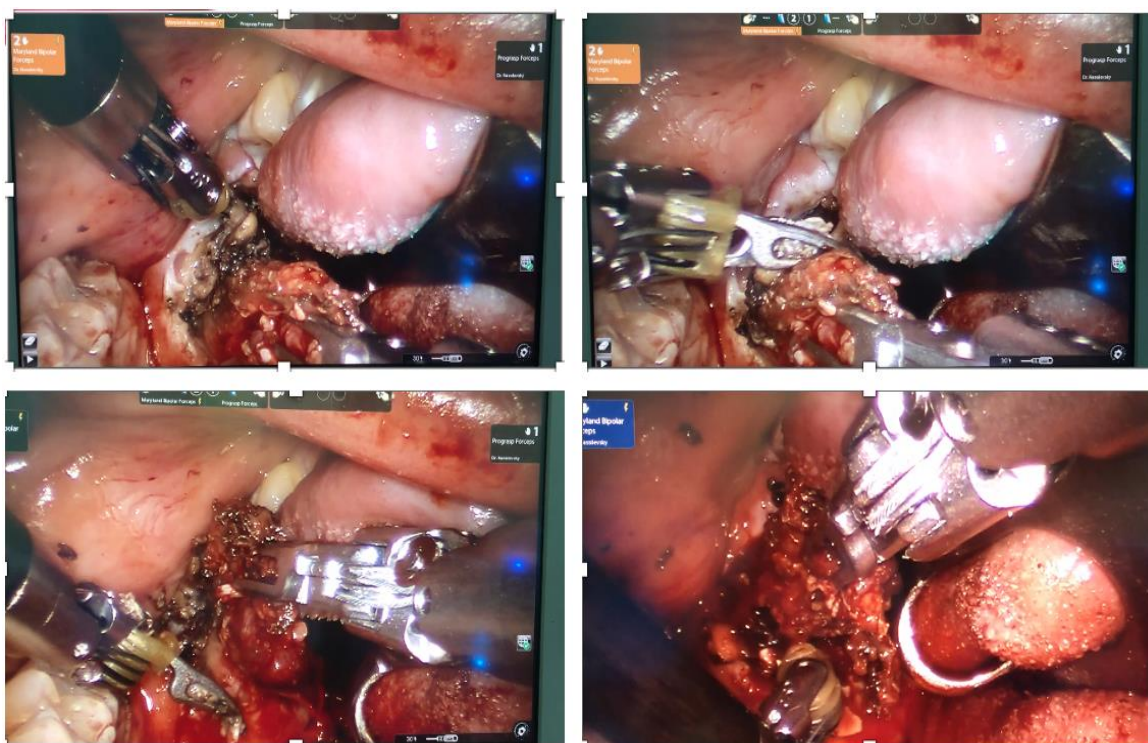


Рисунок 16 - Этапы роботасситированной резекции ротоглотки (диссекция, мобилизация, удаление препарата)

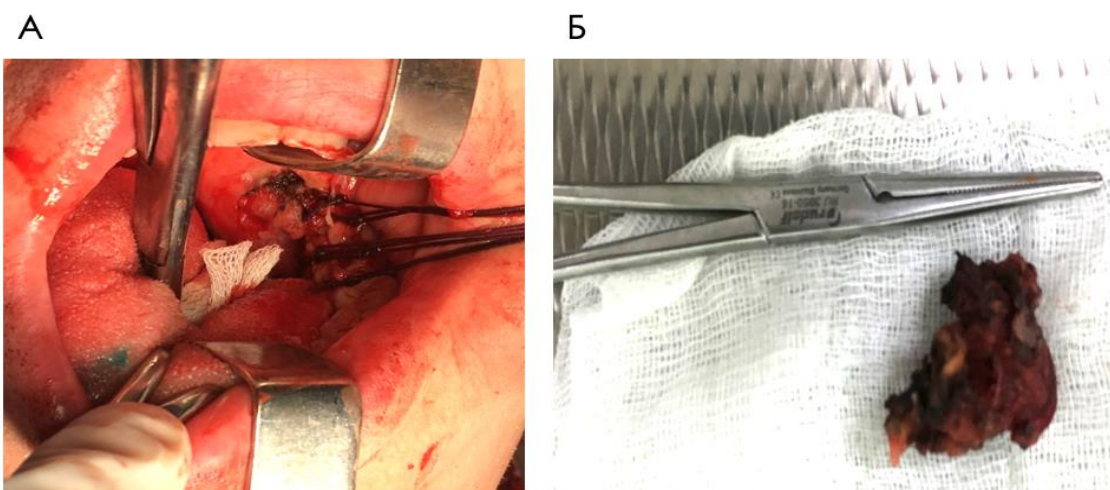


Рисунок 17 – Операционный вид раны: А - вид ушитой послеоперационной раны, Б - удаленный в ходе операции макропрепарат (левая небная миндалина)



Рисунок 18 - Вид пациента через 6 месяцев после операции

Срок наблюдения пациента 9 лет без прогрессирования и рецидива.

Приведенные клинические примеры наглядно показывают высокую функциональную и органосохранную результативность при применении трехкомпонентной НПХТ в сочетании с миниинвазивными роботасситированными технологиями и микрохирургической техникой.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 1 И 2 ГРУПП

4.1 Результаты трехлетнего наблюдения пациентов

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

В течение первых трех месяцев после лечения рецидивы или продолжение опухолевого роста имело место в 3 раза чаще ($p=0,039$) у больных 2 группы, не получавших химиолучевую терапию. Однако через 12 месяцев и 24 месяца отмечена тенденция к увеличению числа случаев прогрессирования рака ротоглотки 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 наблюдения по сравнению с первыми тремя месяцами после окончания лечения (Таблица 19). Индивидуальный анализ показал, что прогрессия заболевания в 1 группе выявлялась преимущественно в первые 4-7 месяцев после окончания лечения.

Таблица 19 - Результаты трехлетнего наблюдения пациентов 1 и 2 групп

Срок наблюдения	Группа 1, n=52	Группа 2, n=34
1–3 месяца	3 (5,7%)	9 (10,8%)* ¹⁻²
4–12 месяцев	26 (50,0%)**	12 (35,3%)
13–24 месяца	16 (30,7%)**	6 (17,6%)
25–36 месяцев	7 (13,4%)	7 (20,6%)
Примечание: * -различия статистически значимы между 1 и 2 группой ($p<0,05$), **-различия статистически значимы в пределах одной группы по сравнению с периодом наблюдения 1-3 месяца ($p<0,05$)		

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 (Таблица 20), 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 химиолучевого компонента в состав терапии I стадии рака ротоглотки.

Таблица 20 - Исходные стадии у больных 1 и 2 групп, имевших прогрессирование заболевания

Срок наблюдения	Группа 1, n=52	Группа 2, n=34
I стадия	0	3 (8,8%)* ¹⁻²
II стадия	10 (19,2%)**, $p < 0,0001$	2 (5,9%)
III стадия	19 (36,5%)**, $p < 0,0001$	16 (47,1%)**, $p < 0,0001$
IVa стадия	21 (40,4%)**, $p < 0,0001$	12 (35,3%)**, $p = 0,008$
IVb стадия	2 (3,8%)**, $p < 0,04$	1 (2,9%)
Примечание: *-различия статистически значимы между 1 и 2 группой ($p < 0,05$), **-различия статистически значимы в пределах одной группы по сравнению с I стадией ($p < 0,05$)		

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 21). Отсутствие химиолучевого компонента лечения во 2 группе приводило к статистически значимому увеличению числа случаев продолженного роста новообразования ($p = 0,048$) по сравнению с 1 группой больных. Этот вид прогрессирования заболевания был преимущественным во 2 группе. Частота других видов прогрессирования заболевания в 1 и 2 группах не имела статистически значимых различий.

Таблица 21 - 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 и метастазы в регионарные лимфоузлы или легкие	4 (7,7%)	3 (8,8%)
Продолженный рост и метастазы в регионарные лимфоузлы или легкие	4 (7,7%)	6 (17,6%)
Примечание: *-различия статистически значимы между 1 и 2 группой (p<0,05)		

У больных 1 группы рецидив заболевания чаще всего имел место при локализации первичной опухоли в ямке надгортанника - 15,4% (8/52), в 8 раз реже (p=0,008) - при исходном очаге в области задней стенки ротоглотки (1/52), в 4 раза реже (p=0,038) - в миндалях (2/52) в 2 раза реже (p>0,05) - при опухолях, выходящих за пределы одной локализации (4/52). Напротив, продолженный рост новообразования наблюдался в 10 раз чаще (p=0,002) при выходе первичной опухоли за пределы одной зоны - в 19,2% (10/52), по сравнению с исходной локализацией новообразования в области задней стенки ротоглотки (1/52) и в 5 раз чаще (p=0,01) по сравнению со случаями локализации первичного очага в миндалях (2/52).

Метастазы в регионарные лимфоузлы несколько чаще (p>0,05) встречались у лиц с первичной локализацией опухоли в области миндаля (3/52), по сравнению с пациентами, у которых первичный очаг был в ямке надгортанника или выходил за пределы одной области (2/52 каждая). В сочетании с продолженным ростом опухоли метастазы в лимфоузлы выявлялись преимущественно (p>0,05) у лиц с исходной локализацией новообразования в ямке надгортанника (2/51) по сравнению с первичными опухолями в миндалях или мягком небе (1/52). Случаи местного роста новообразования в сочетании с поражением регионарных лимфоузлов были выявлены с равной частотой при

исходном расположении очага в области задней и боковой стенок ротоглотки, мягкого неба или местнораспространенном процессе (1/52 каждая).

Метастазы в легкие встречались с одинаковой частотой у больных с первичной опухолью в миндалине и в ямке надгортанника (2/52 каждая локализация) и выявлялись реже ($p > 0,05$), чем в случаях распространения первичного очага за пределы одной зоны (1/52), а в сочетании с местным рецидивом заболевания преобладали ($p > 0,05$) у лиц, имевших первичный очаг в ямке надгортанника (2/52) по сравнению с любой другой локализацией первичной опухоли. Продолженный рост в сочетании с метастазами в легкие наблюдался только в одном случае у лиц с большой распространенностью исходного очага.

Во 2 группе у больных с локализацией новообразования в ямке (9/34) надгортанника, продолженный рост опухоли встречался в 4,5 раза чаще ($p = 0,018$), чем в миндалине (2/34) и в 1,5 раза чаще ($p > 0,05$), чем в случаях большой первичной распространенности опухоли (6/34). Местный рецидив заболевания выявлен только у одного пациента с исходной опухолью, выходящей за пределы одной области. Метастазы в регионарные лимфоузлы наблюдались одинаково часто при первичных опухолях миндалины и ямки надгортанника (3/34 каждая) и только в 1 случае при исходно большом объеме первичной опухоли. Местный рост новообразования в сочетании с метастазами в лимфоузлы имел место в 1 случае при исходном очаге в ямке надгортанника. Продолженный рост новообразования в сочетании с поражением лимфоузлов - в 2 случаях при первичном поражении ямки надгортанника (2/34) и по 1 наблюдению при первичной локализации опухоли в миндалине или большом объеме первичного очага. Метастазы в легкие в сочетании с продолженным ростом или без него выявлены для каждого вида прогрессирования в 2 случаях (больной с опухолью миндалины и пациент с опухолью, выходящей за пределы одной зоны первичного очага).

Все типы прогрессирования заболевания в обеих группах чаще имели место у лиц с выходом исходной карциномы за пределы одной зоны и у больных с локализацией новообразования в ямке надгортанника, по сравнению с другим расположением первичной опухоли (Таблица 22). 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.

Таблица 22 - Частота прогрессирования опухолевого процесса в зависимости от исходной локализации первичного очага

Локализация	Группа 1, n=52	Группа 2, n=34
Миндалина	9 (17,3%)*,†	7 (20,6%)*
Ямка надгортанника	18 (34,6%)	16 (47,1%)
Боковая стенка ротоглотки	1 (1,9%)*,†	0*,†
Задняя стенка ротоглотки	3 (5,7%)*,†	0*,†
Мягкое небо	2 (3,8%)*,†	0*,†
Выход опухоли за пределы одной зоны	19 (36,5%)	11 (32,4%)
Примечание: * - различия статистически значимы внутри каждой группы по сравнению с первичной локализацией опухоли в ямке надгортанника ($p < 0,05$), † - различия статистически значимы внутри каждой группы по сравнению с первичной опухолью, выходящей за пределы одной зоны ($p < 0,05$)		

Таким образом, исходно локализованные в области ямки надгортанника, или выходящие за пределы одной зоны опухоли отличались высокой агрессивностью течения, независимо от того, какое лечение было применено пациентам и чаще всего давали различные виды прогрессирования. Напротив, опухоли с распространением на мягкое небо и боковую стенку ротоглотки значительно реже имели неблагоприятный исход заболевания у больных 1 и 2 групп. Для пациентов с исходной локализацией опухоли в зоне боковой стенки ротоглотки и с распространением на мягкое небо метод лечения, включающий НПХТ и хирургическое вмешательство, является предпочтительным, поскольку в этом случае не наблюдается прогрессирование новообразования в течение ближайших 3 лет после окончания лечения.

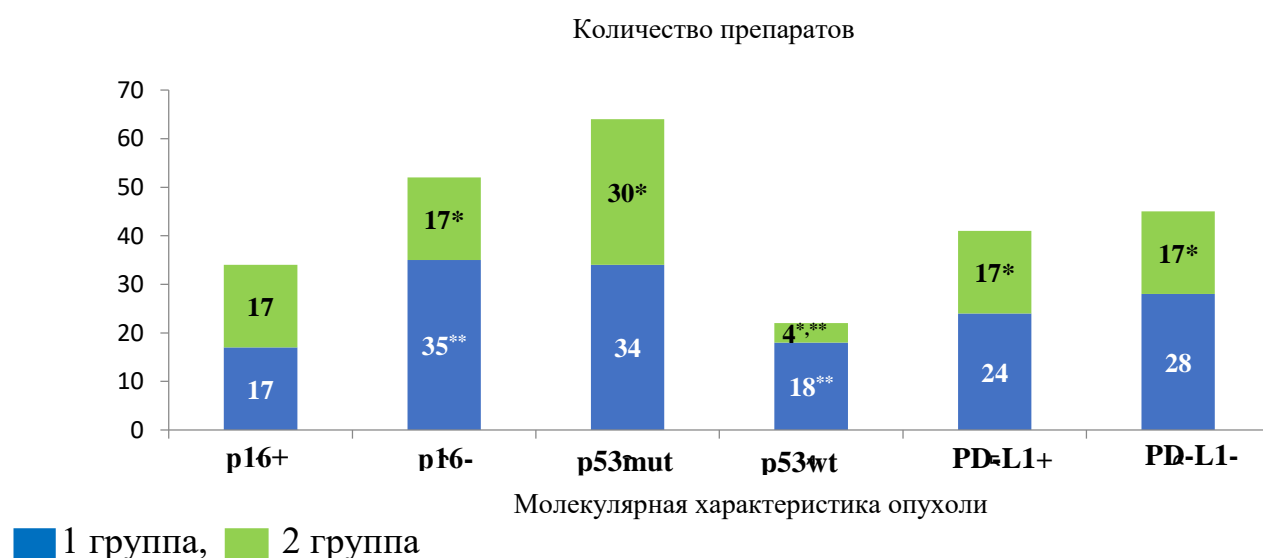
Препараты прогрессирующих и рецидивирующих опухолей были подвергнуты повторному ИГХ исследованию с определением p16, p53, PD-L1

статуса новообразования, а также проанализирован вид прогрессирования опухолевого процесса у больных с разной молекулярной характеристикой опухоли.

В 1 группе анализу подверглись 102 препарата, во 2 группе - 156. Проведенный анализ показал, что в 1 группе прогрессирование заболевания чаще ($p < 0,01$ со 2 группой) развивалось у лиц, имевших опухоли p16- p53 mut PD-L1-. При этом активно растущие опухоли p16+ встречались в этой группе в 2 раза реже ($p = 0,004$), p53 wt - в 1,9 раз реже ($p = 0,01$), PD-L1+ в 1,2 раза реже ($p > 0,05$). Следует отметить, что количество p16+ новообразований в 1 и 2 группах не отличалось, число опухолей p53wt и PD-L1+ в 1 группе было соответственно в 4,5 раза ($p < 0,0001$) и в 1,4 раза ($p = 0,008$) больше, чем во 2 группе.

Во 2 группе прогрессирование рака ротоглотки наблюдалось преимущественно у пациентов с опухолями p53 mut и в 7,5 раз реже ($p < 0,0001$) при опухолях p53wt, а p16+/p16- и PD-L1+/PD-L1- новообразования выявлены с одинаковой частотой (Рисунок 19).

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Q. Zhang et al. [86], также показавшему улучшение трехлетней безрецидивной выживаемости у больных ВПЧ-позитивными опухолями.



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

Проведена оценка особенностей опухолевого роста у больных с различным молекулярным строением опухоли. У больных 1 группы наличие p16- опухоли (13/48) в 3,3 раза чаще ($p=0,014$) сопровождалось развитием местного рецидива заболевания, по сравнению с p16+ новообразованиями (3/48). У больных с p53mut опухолями (13/48) в 4,3 раза чаще ($p=0,005$) наблюдался местный рецидив или чаще ($p=0,015$) был зарегистрирован продолженный рост и метастазы в легкие (3/48), чем у больных с p53wt карциномой (3/48 и 0/48 соответственно). Частота появления других видов опухолевого роста у больных с p16+/p16- и p53mut/ p53wt новообразованиями статистически значимо не отличалась. Не было выявлено отличий больных 1 группы по виду опухолевого роста при наличии разного PD-L1 статуса.

Во 2 группе прогрессирующие p16+/p16- новообразования встречались с одинаковой частотой. При наличии p53mut опухоли в 6 раз чаще ($p=0,035$), чем при p53wt карциномах имел место продолженный рост (6/32 и 1/32 соответственно), а также чаще ($p=0,015$) - метастазы в легкие или рецидив опухоли с метастазами в регионарные лимфоузлы (по 3/32 и 0/32 соответственно каждая).

Карциномы с PD-L1- статусом по сравнению с PD-L1+ опухолями отличались продолженным ростом ($p=0,01$; 6/32 и 0/32 соответственно), формированием метастазов в легкие ($p=0,048$, 2/32 и 0/32 соответственно) или продолженным ростом с метастазами в лимфоузлы ($p=0,002$; 5/32 и 0/32 соответственно). Напротив, PD-L1+ карциномы в 6 раз чаще, чем PD-L1- при прогрессировании давали метастазы в регионарные лимфатические узлы ($p=0,035$; 6/32 и 1/32 соответственно) или их прогрессирование сопровождалось продолженным ростом с метастазами в легкие, или рецидивами опухоли с метастазами в лимфоузлы ($p=0,015$; 0/32 и 3/32 соответственно каждая).

Сопоставление особенностей опухолевого роста у больных 1 и 2 групп с разным молекулярным портретом опухоли выявило, что во 2 группе чаще ($p=0,008$) при p16- новообразованиях, по сравнению с 1 группой, наблюдался местный рецидив опухоли с метастазами в лимфатические узлы (3/32 и 0/48 соответственно). Прогрессия PD-L1+ карцином во 2 группе реже ($p=0,002$)

проявлялась продолженным ростом (0/32 и 6/48 соответственно) или развитием метастазов в легочной ткани ($p=0,012$; 0/32 и 4/48 соответственно), однако статистически значимо чаще, чем в 1 группе имел место рецидив опухоли с метастазами в регионарные лимфоузлы ($p=0,008$; 3/32 и 0/48 соответственно). При p53wt опухолях реже ($p=0,03$) встречались метастазы в легкие (0/32 и 3/48 соответственно), а в случаях p53mut карцином преобладали ($p=0,008$) рецидивы опухоли с метастазами в лимфоузлы (3/32 и 0/48 соответственно). Вероятно, выявленные отличия опухолевого роста связаны не только с исходной локализацией опухолевого процесса и различным молекулярным портретом рака ротоглотки, но и обусловлены разным лечением у больных 1 и 2 групп, что указывает на необходимость персонализированного подхода к назначению противоопухолевой терапии данной когорты пациентов.

Таким образом, анализ результатов трехлетнего наблюдения пациентов показал, что в 1 группе прогрессия заболевания наблюдалась преимущественно у больных III-IV стадией. Первичная опухоль располагалась в ямке надгортанника или новообразование, занимало более одной зоны, при молекулярном портрете опухоли p16–PD-L1–p53mut, прогрессия карциномы 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 карциномы 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 рака ротоглотки и предложить молекулярную классификацию этой группы заболеваний, позволяющую более дифференцированно подходить к назначению противоопухолевой терапии.

4.2 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). Согласно работе [90] пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость больных, получивших химиолучевую терапию, составила 29,2% и 34,5% соответственно. По данным [99] пятилетняя выживаемость при раке ротоглотки достигает 61,0%-72,4% странах Северной Европы. Приведенные показатели сопоставимы с результатами нашего исследования.

Согласно анализу данных кривых Каплана - Майера (Рисунок 20 А, Б), средняя общая выживаемость (OS) в 1 группе составила $34,76 \pm 23,48$ месяца, во 2 группе - $45,68$ месяцев $\pm 21,9$ месяца. Средняя ожидаемая безрецидивная выживаемость (RFS) в обеих группах соответствовала $39,92 \pm 25,7$ месяцам.

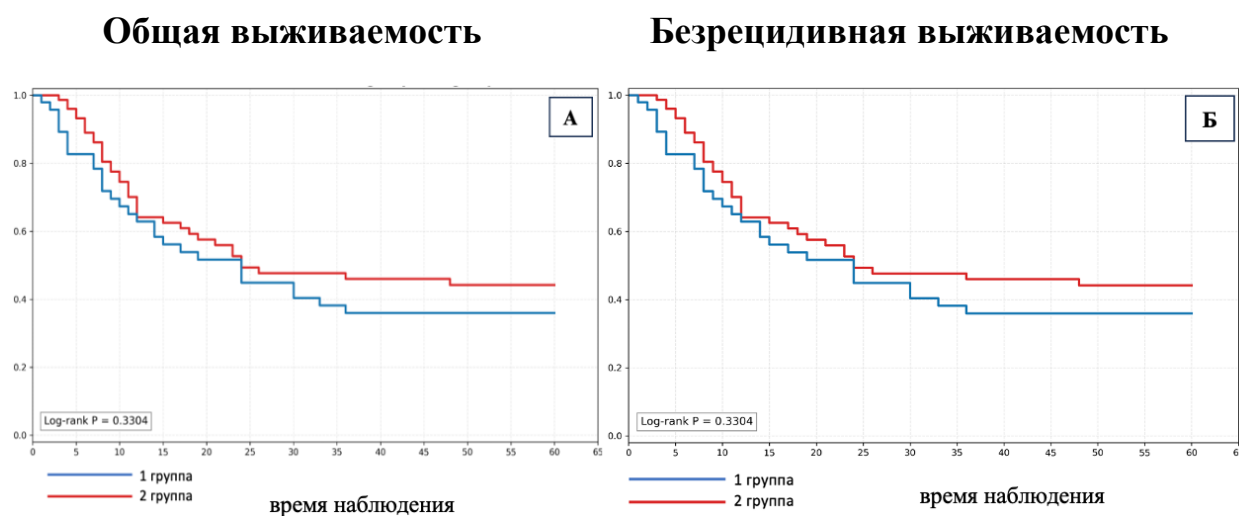


Рисунок 20 - Ожидаемая общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) пациентов 1 и 2 групп по результатам пятилетнего наблюдения

В 1 группе (Рисунок 21 А, Б) показатели OS и RFS мужчин и женщин статистически значимо не различались ($p>0,05$). Во 2 группе лучшие показатели общей выживаемости были выявлены у женщин, логранговый тест свидетельствовал о том, что женский пол являлся независимым предиктором

увеличения OS в том случае, если после неоадьювантной полихимиотерапии проводилось хирургическое лечение ($p=0,0265$). Различий в продолжительности безрецидивной выживаемости не зарегистрировано (Рисунок 22 А, Б).

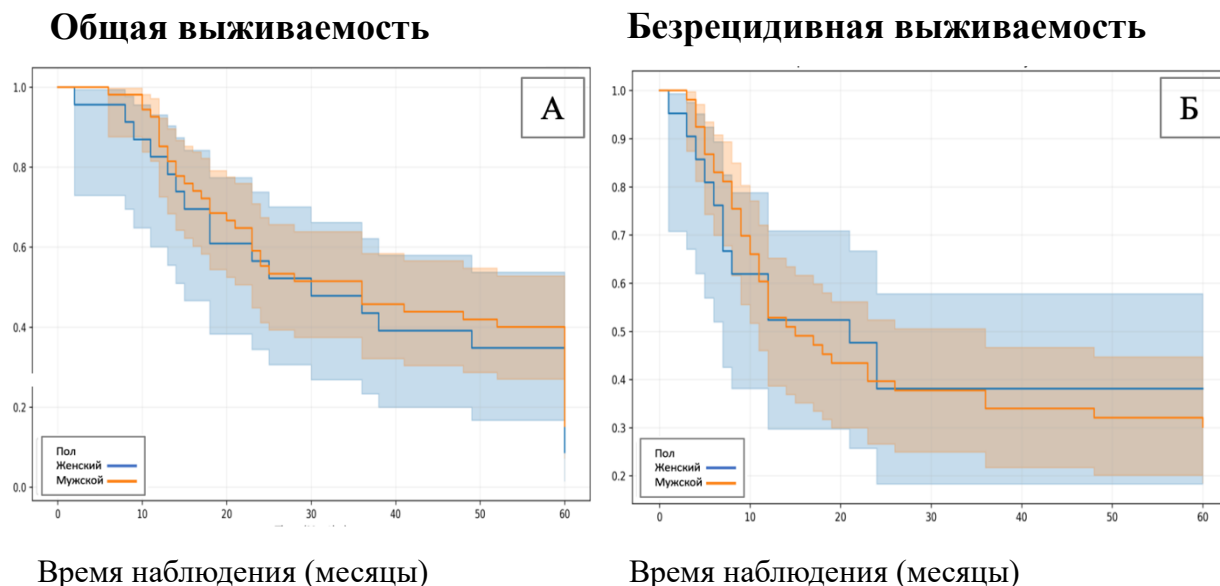


Рисунок 21 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у мужчин и женщин в 1 группе

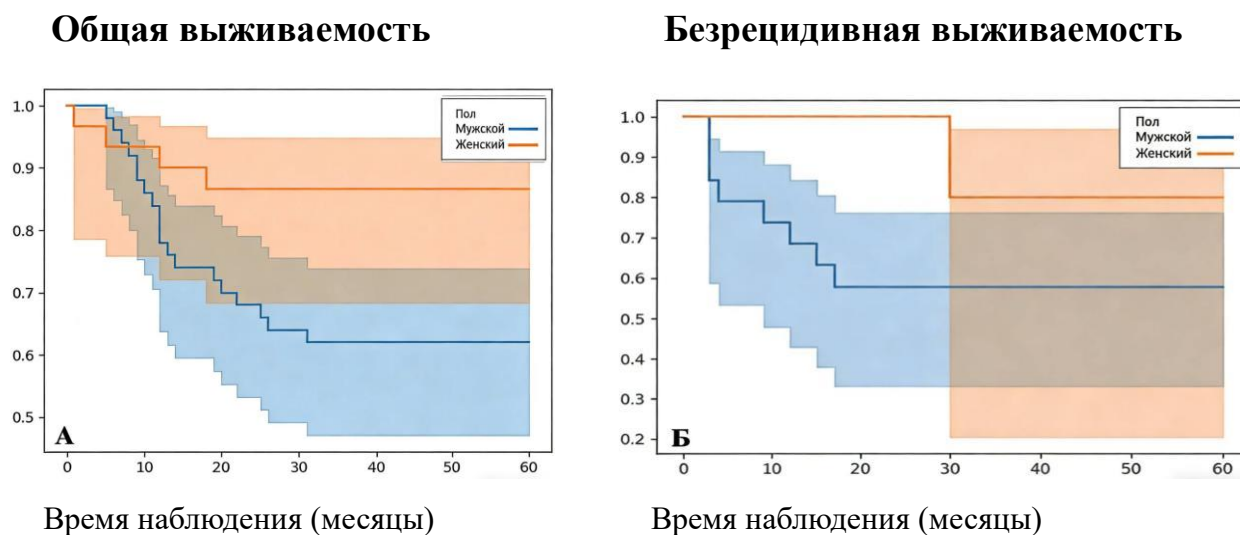


Рисунок 22 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у мужчин и женщин во 2 группе

Наши данные соответствуют результатам исследования [99], показавшего лучшую 5-летнюю выживаемость в странах Северной Европы у женщин, чем у мужчин. В другом исследовании [100] также было отмечено, что лучшая

пятилетняя выживаемость связана с женским полом.

В 1 группе не выявлено статистически значимых отличий в OS и RFS у пациентов разного возраста (Рисунок 23 А, Б), но после 24 месяцев от окончания лечения прослеживалась тенденция к увеличению общей выживаемости у больных более молодого возраста (до 60 лет). Во 2 группе также не выявлено различий ($p>0,05$) OS и RFS у больных моложе и старше 60 лет (Рисунок 24 А, Б). Прослеживалась тенденция к увеличению общей выживаемости лиц моложе 60 лет после 13 месяцев от окончания противоопухолевого лечения.

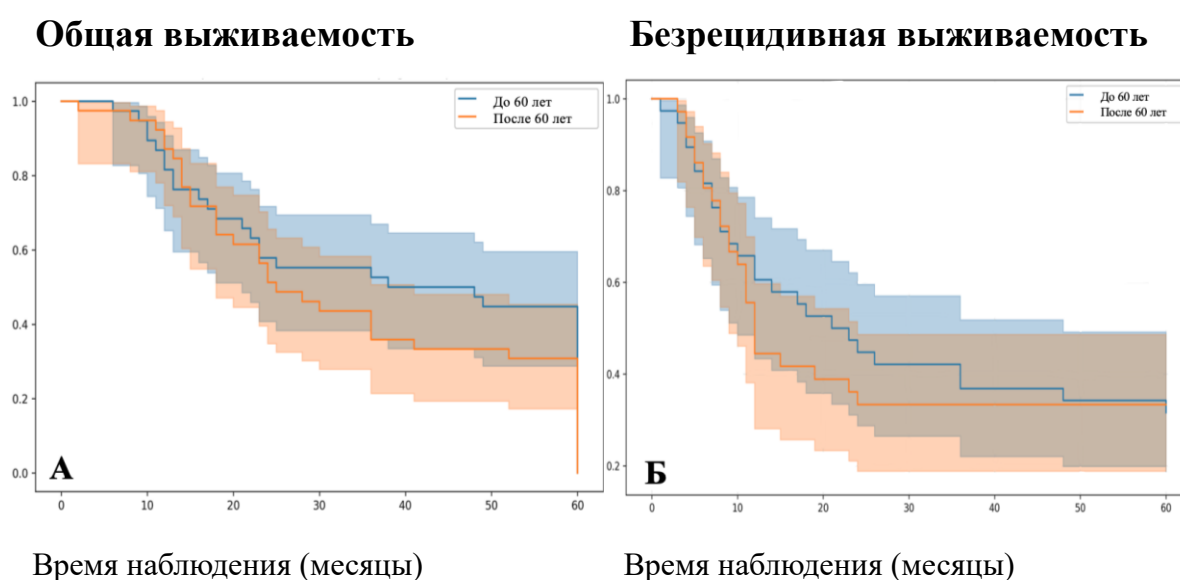


Рисунок 23 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных разного возраста в 1 группе

Возможно, отсутствие значимых различий в выживаемости по возрасту в нашем исследовании связано с относительно небольшим временным периодом, отличающим возраст пациентов в исследовании. Напротив, по данным О. Davaatsend et al (2023), молодые пациенты (20-30 лет) имеют более высокую выживаемость, чем старшие возрастные группы (старше 60 лет) [100]. В исследовании [101] также показано отрицательное влияние возраста старше 65 лет на OS больных по сравнению с более молодой группой.

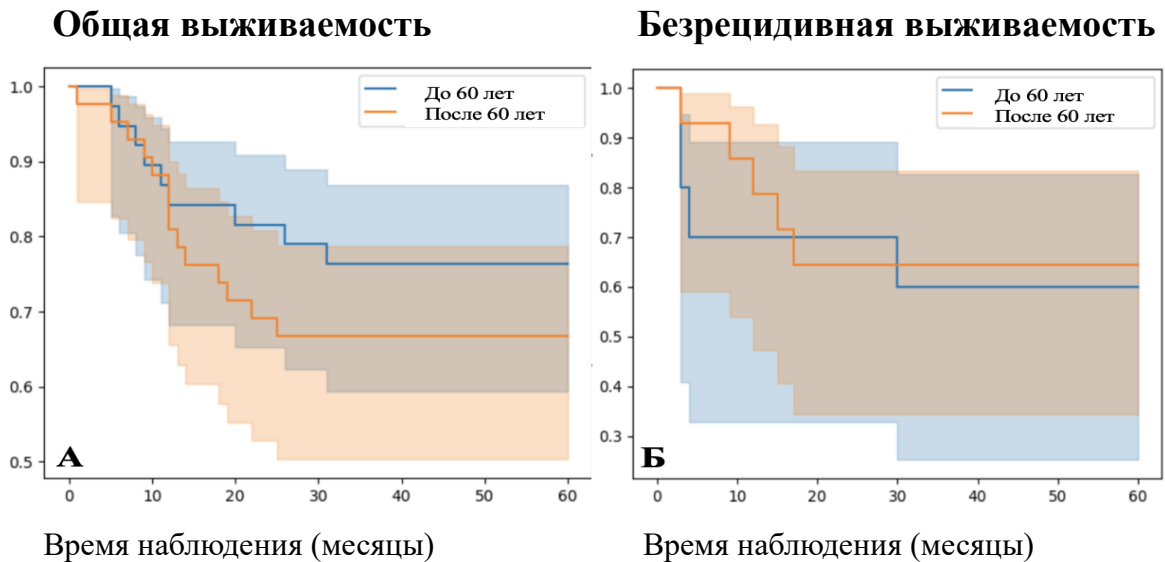


Рисунок 24 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных разного возраста во 2 группе

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 опухолевого процесса, 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 25).



■ 1 группа, ■ 2 группа

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

Рисунок 25 - Количество больных 1 и 2 групп с различными стадиями заболевания, проживших 5 лет после окончания лечения

Графики Каплана - Майера также демонстрировали наилучшую OS и RFS у больных с начальными стадиями заболевания по сравнению с местнораспространенным процессом, соответствующем IV стадии (Рисунок 26 А, Б и 27 А, Б). Логранговый тест выявил, что высокая стадия является независимым предиктором снижения OS в обеих группах (I/II против IV, $p = 0,0003$ в 1 группе и $p=0,0013$ во 2 группе).

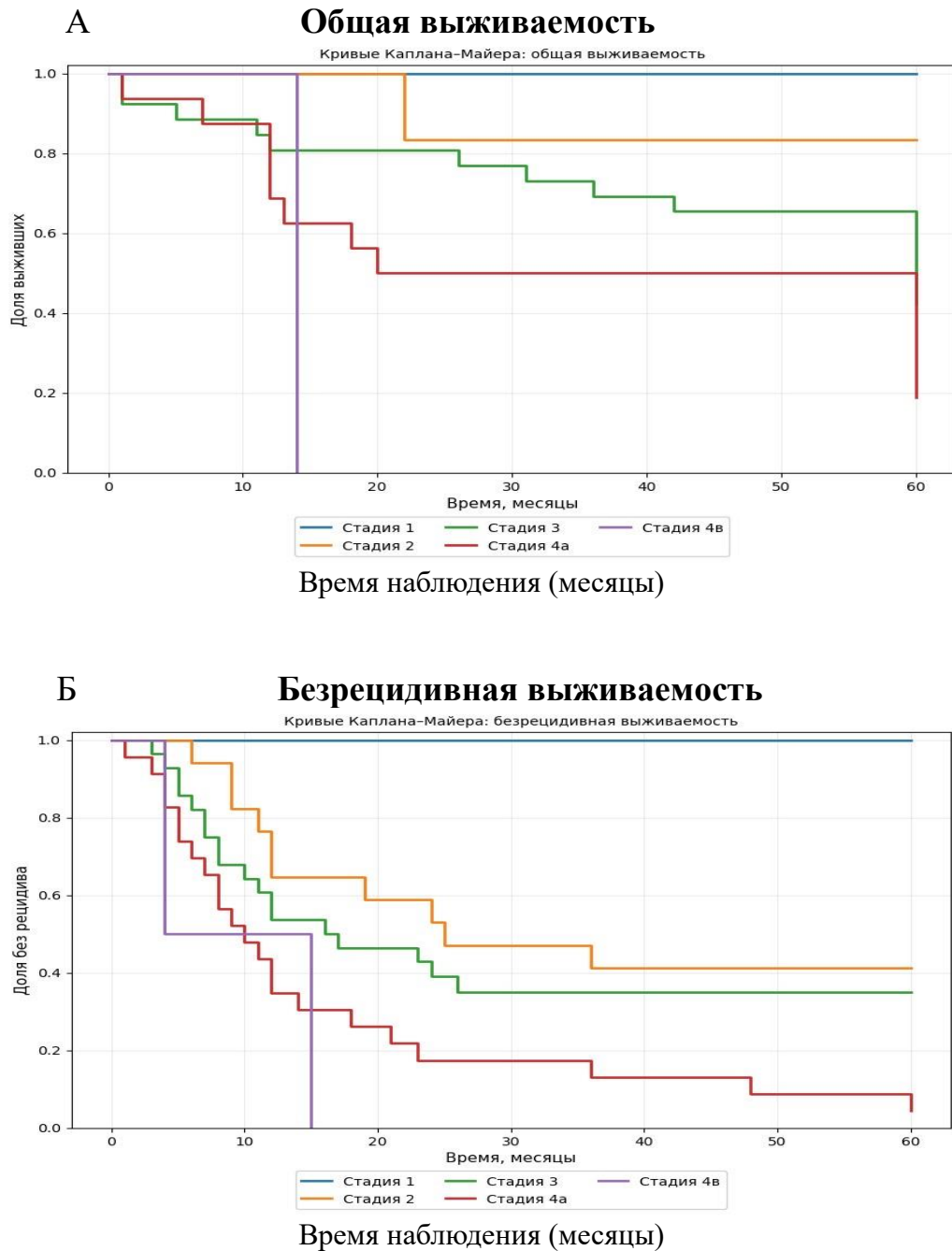


Рисунок 26 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость в 1 группе у больных с разными стадиями рака ротоглотки

По данным логрангового теста стадия опухоли не оказывала статистически значимого влияния на показатель RFS в 1 группе (I/II против IV, $p > 0,05$), что возможно, было связано с использованием после НПХТ химиолучевого компонента лечения. Однако во 2 группе значение исходного размера первичной опухоли в качестве прогностического фактора безрецидивной выживаемости сохранялось (I/II против IV, $p = 0,0215$). Сходные с нашими данные о значении распространенности опухоли в качестве независимого фактора, связанного с меньшей общей выживаемостью больных местнораспространенным процессом, приводятся в работе [101].

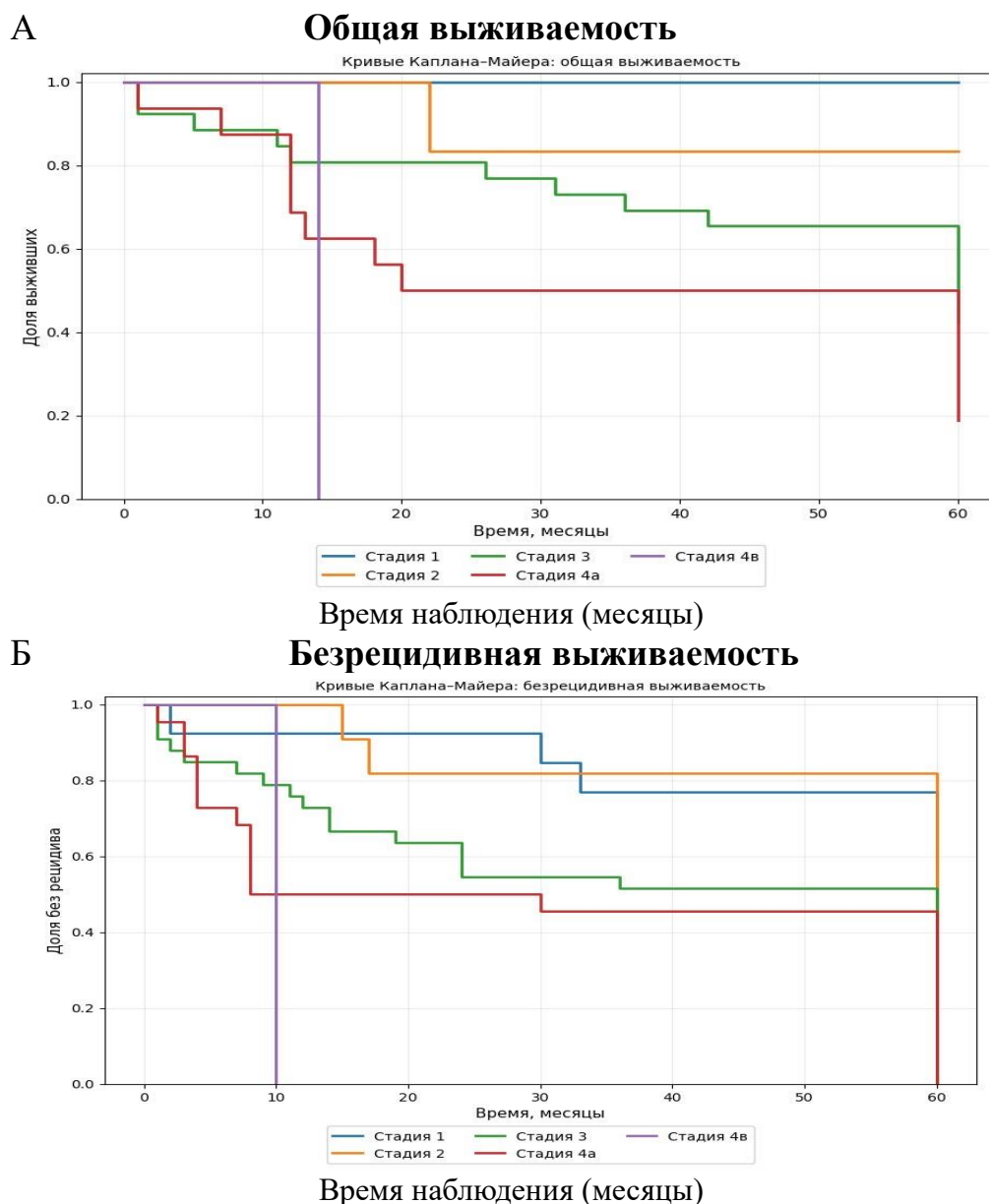


Рисунок 27 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость во 2 группе у больных с разными стадиями рака ротоглотки

У пациентов, проживших 5 лет без прогрессирования опухолевого процесса в 1 группе исходно новообразование чаще всего, 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 всего 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 (Таблица 23).

Следует отметить, что в 1 группе среди выживших пациентов было больше, чем во 2 группе, лиц с карциномой миндаины ($p=0,035$), а во 2 группе - с опухолью ямки надгортанника (в 3,6 раза, $p=0,028$).

Таблица 23 - Первичная локализация опухолевого очага у выживших пациентов 1 и 2 групп

Локализация опухоли	Группа 1, n=25	Группа 2, n=49
Миндалина	13 (52%) ^{**1-2}	13 (26,5%)*
Ямка надгортанника	8 (32%) ^{**1-2}	29 (59,2%)
Выходящее за пределы одной и более зон	4 (16%)*	7 (14,3%)*
Примечание: * - различия статистически значимы в пределах одной группы ($p<0,05$), ** - различия статистически значимы при сравнении 1 и 2 групп ($p<0,05$)		

Анализ графиков Каплана-Майера показал, что наиболее низкий показатель пятилетней общей выживаемости наблюдался у больных 1 группы с первичной локализацией опухоли в области задней стенки ротоглотки (37 месяцев). Однако логранговый тест не выявил значимых отличий OS для больных с различной локализацией первичного очага (Рисунок 28).

Общая выживаемость

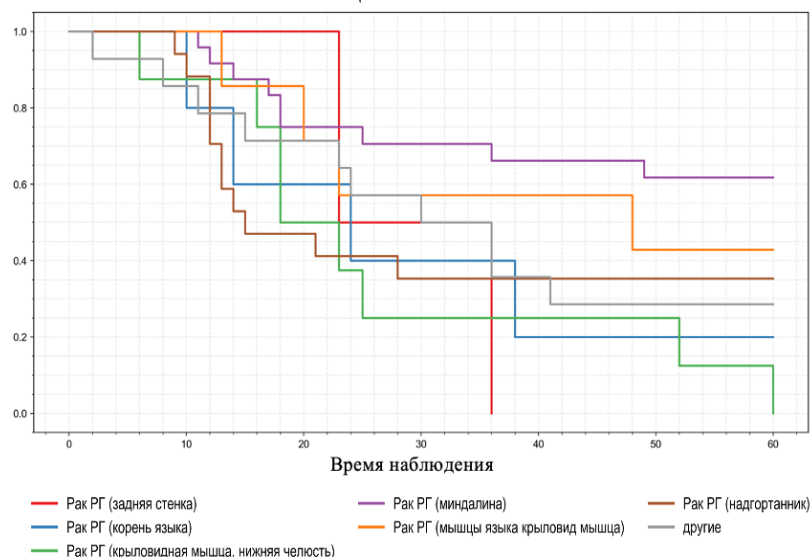


Рисунок 28 - Общая выживаемость больных с различной локализацией первичного очага в 1 группе

Наиболее короткая безрецидивная выживаемость (Рисунок 29) 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 RFS для данных локализаций ($p > 0,05$). Прослеживалась тенденция к повышению OS и RFS у больных с локализацией первичного очага в миндалинах.

Безрецидивная выживаемость

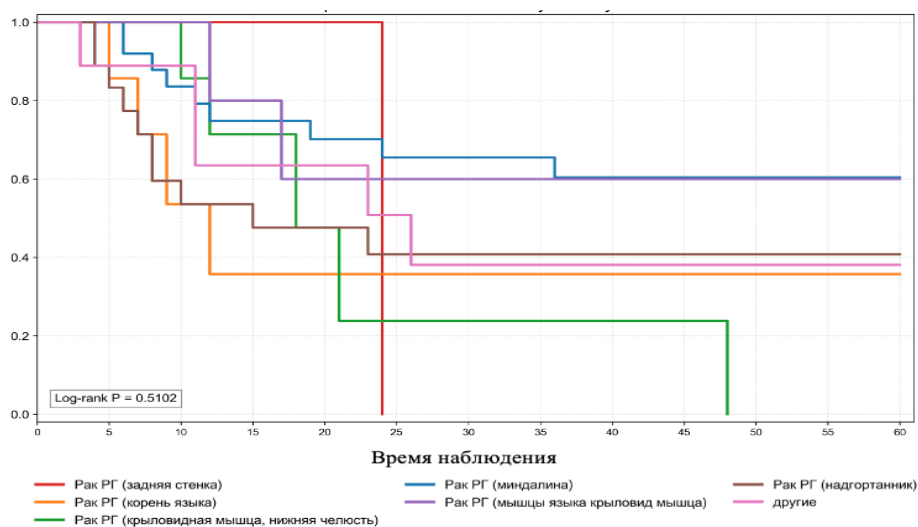


Рисунок 29 - Безрецидивная выживаемость у больных с разной локализацией первичного очага в 1 группе

Во 2 группе 100% пятилетняя общая выживаемость имела место у больных с распространением первичной опухоли в мышцы языка (Рисунок 30).

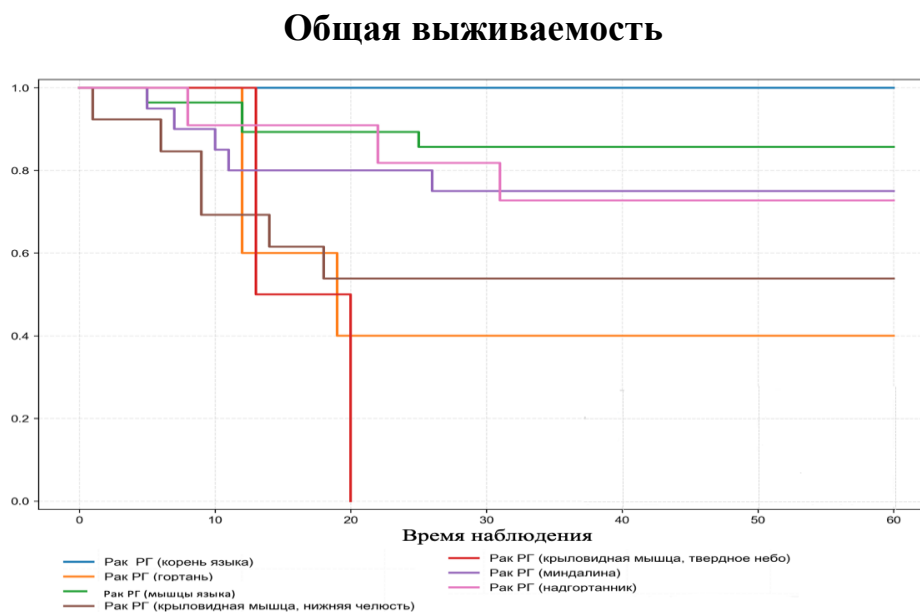


Рисунок 30 - Общая выживаемость больных с различной локализацией первичного очага во 2 группе

Логранговый тест выявил, что распространение опухоли ротоглотки в мышцы языка является независимым предиктором повышения OS ($p=0,0482$), различия показателя OS для больных с опухолями с распространением на твердое небо в отношении других локализаций (кроме распространения на мышцы языка) были статистически недостоверны.

Следует отметить, что распространение опухоли ротоглотки на мышцы языка характеризовалась и самой высокой безрецидивной выживаемостью (Рисунок 31). Наиболее низкие показатели RFS были зарегистрированы в случаях распространения первичной опухоли в область нижней челюсти (4 месяца). Логранговый тест показал, что распространение опухоли в мышцы языка - независимым предиктор повышения RFS ($p=0,0298$).

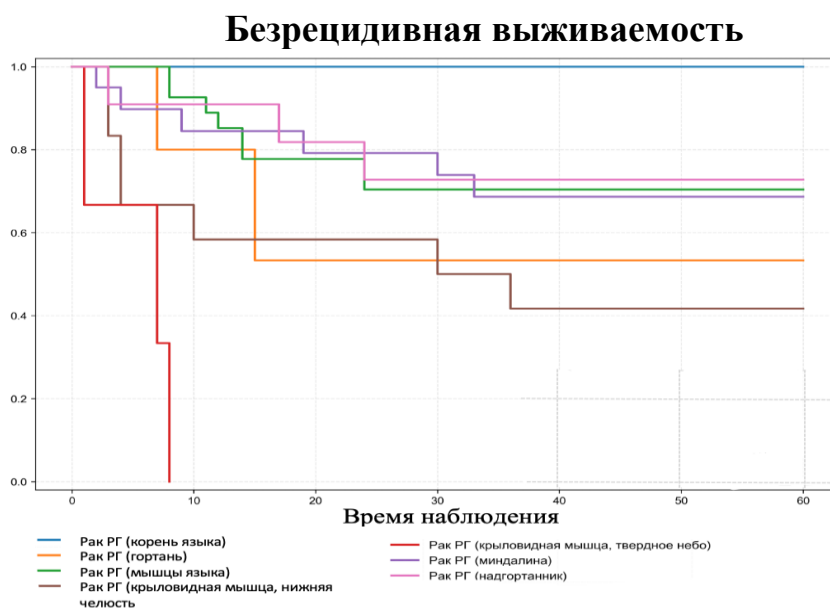


Рисунок 31 - Безрецидивная выживаемость у больных с разной локализацией первичного очага во 2 группе

В работе [100] отмечено уменьшение пятилетней выживаемости при распространении опухоли в мышцы языка, но авторы, в отличие от нашего исследования, не дифференцируют выживаемость больных с распространением карциномы в корень языка или в мышцы языка. Однако рак корня языка характеризуется более неблагоприятным течением, быстрым местнодеструктивным ростом и ранним поражением лимфоузлов. Карцинома мышц (тела) языка раньше диагностируется в связи с появлением незаживающих язв, мешающих приему пищи, пятен или уплотнений на передних и боковых поверхностях языка, которые больной может обнаружить самостоятельно, и его течение может быть медленнее [102].

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

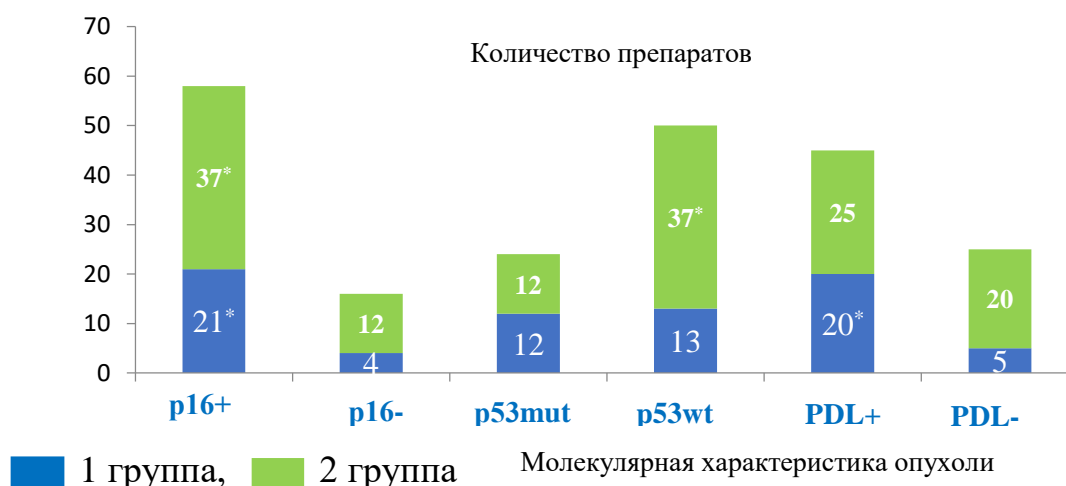
Лучшие результаты лечения в обеих группах были достигнуты у больных с начальными стадиями опухолевого процесса. Стадия опухоли являлась независимым предиктором прогноза выживаемости больных опухолями любой локализации.

Среди выживших в 1 группе преобладали лица с первичной локализацией опухоли в области миндалина, а во 2 группе - в ямке надгортанника. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в 1 группе у больных с различной локализацией опухоли не отличались, а во второй группе были статистически значимо выше у лиц с распространением опухолевого процесса в мышцы языка. Эта локализация опухоли являлась независимым предиктором благоприятного прогноза заболевания. Полученные данные свидетельствовали о необходимости при выборе предпочтительного метода лечения первичных больных учитывать не только стадию опухоли, но и исходную локализацию новообразования.

Проанализированы гистологические препараты выживших пациентов. В 1 группе проведено контрольное исследование 75 препаратов, во 2 группе - 143. Следует отметить, что 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.

Анализ молекулярного портрета опухолей, выживших больных показал, что в обеих группах преобладали лица с новообразованиями p16+PD-L1+p53wt (Рисунок 32), причем 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.

Многие исследователи рассматривают опухоли с ВПЧ-позитивным и негативным статусом как 2 различные подгруппы рака ротоглотки [73,103] и считают p16+ статус опухоли благоприятным прогностическим фактором течения заболевания. Показано, что высокая чувствительность к консервативным методам лечения и более длительная пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость являются характерными для p16+ карцином [104,103], что даже привело к выделению этого заболевания в отдельную классификацию с общим понижением стадии в 8-м издании системы стадирования Американского объединенного комитета по борьбе с раком (AJCC).



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

Рисунок 32 - Молекулярная характеристика опухолей выживших пациентов в 1 и 2 группах

Проанализированы графики Каплана-Майера у больных 1 и 2 групп с различным ВПЧ-статусом. В 1 группе показатели общей выживаемости у пациентов с p16+ и p16- карциномами статистически значимо не отличались (Рисунок 33 А, Б). Но отмечена более высокая безрецидивная выживаемость в группе ВПЧ-позитивных больных. Логранговый тест выявил, что наличие позитивного ВПЧ статуса является независимым предиктором повышения RFS ($p=0,0002$) при использовании в качестве метода лечения неoadьювантной ПХТ и химиолучевой терапии. Во 2 группе логранговый тест показал значение положительного ВПЧ-статуса в качестве независимого фактора увеличения OS ($p=0,0217$) и RFS ($p=0,0033$) у больных, которым в качестве начального метода лечения была проведена НПХТ (Рисунок 34 А, Б).

Таким образом, пациенты с p16+ опухолями получали преимущество в общей и безрецидивной выживаемости только в том случае, если в их лечении использовалась НПХТ с последующим хирургическим компонентом. Добавление к НПХТ химиолучевой терапии не улучшало показателей общей выживаемости больных p16+ карциномами.

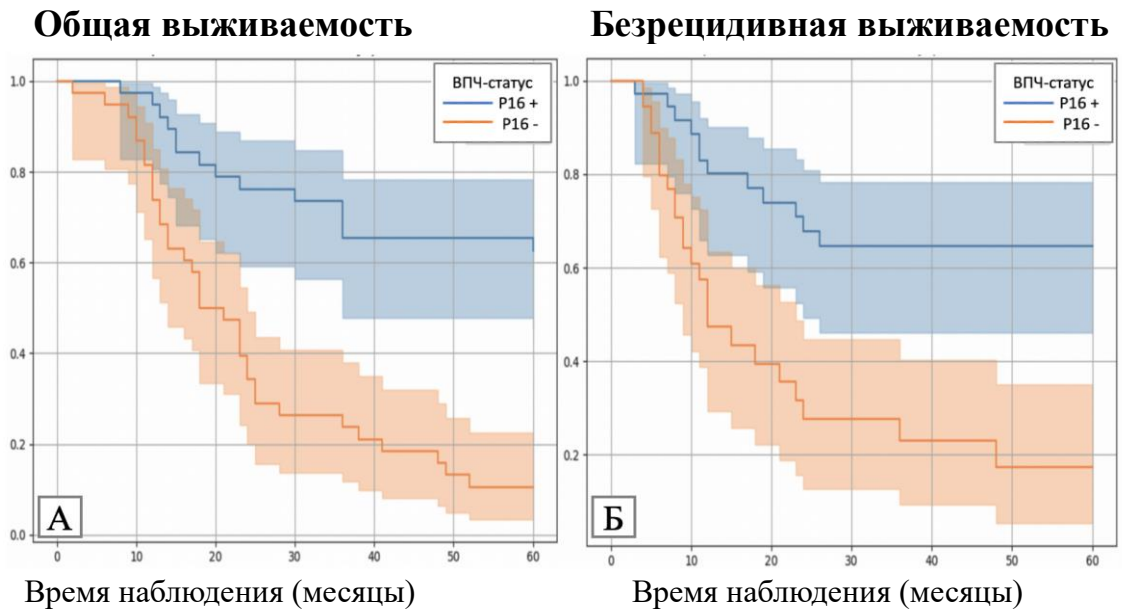


Рисунок 33 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным ВПЧ-статусом в 1 группе

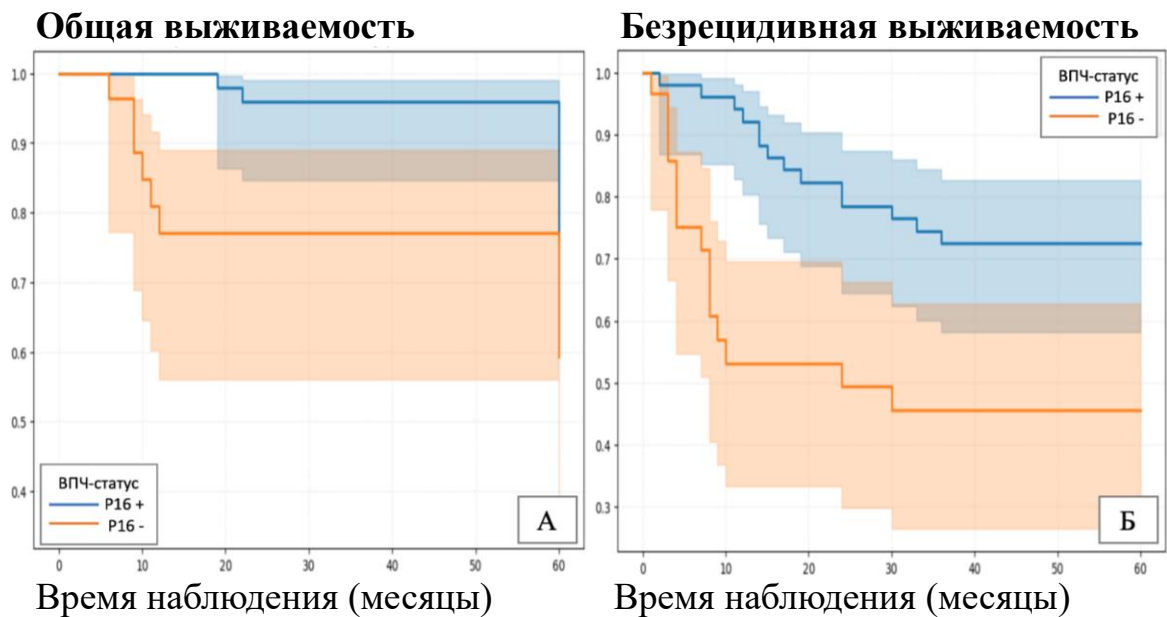
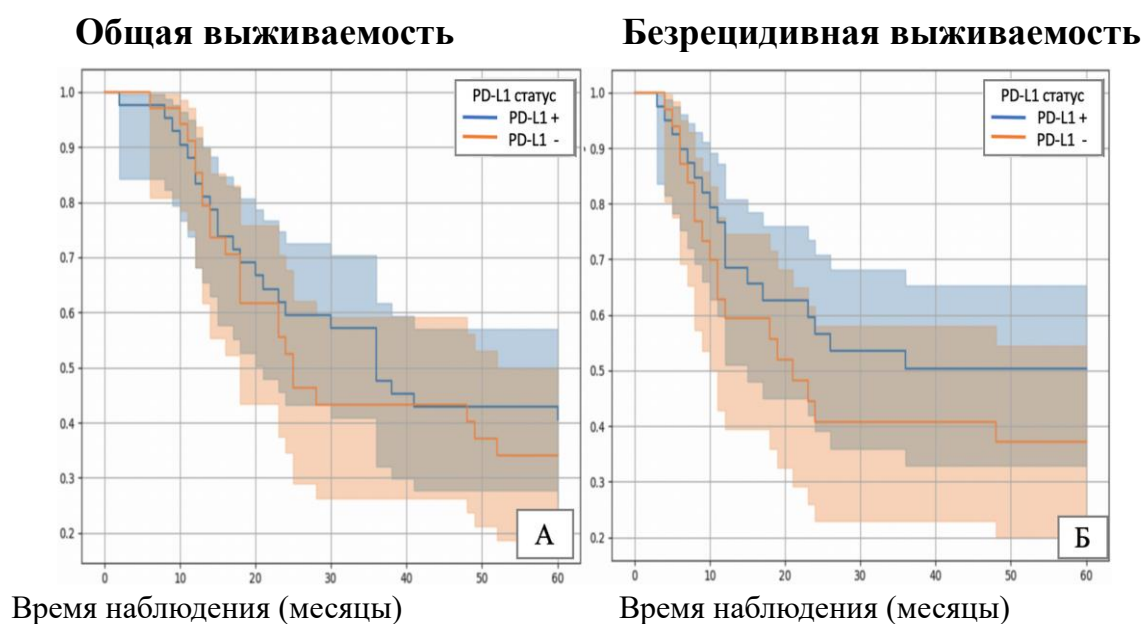


Рисунок 34 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным ВПЧ-статусом во 2 группе

В исследовании «ОРТИМА» (NCT02258659) рассматривалась возможность снижения объема лучевой терапии и химиолучевой терапии с уменьшением дозы цитостатиков или отказом от радиомодификации. Показано, что неоадьювантная химиотерапия с ответом на лечение и последующей деэскалированной ХЛТ для p16 не привела к снижению показателей общей и безрецидивной выживаемости и

была связана со снижением острой и хронической токсичности [76]. В работе С.Ј Tsai et al (2022) также продемонстрирована возможность деэскалации дозы и уменьшения полей облучения при ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки без снижения показателей выживаемости больных [105]. Результаты этих исследований подтверждают полученные нами данные.

Анализ графиков Каплана-Майера у лиц с разной экспрессией опухоли PD-L1 не выявил статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости у больных 1 и 2 групп независимо от наличия PD-L1+ или PD-L1– новообразования (Рисунок 35 А, Б, В, Г). Возможно, статус PD-L1 не имеет прогностического значения при использовании трехкомпонентной НПХТ или НПХТ с химиолучевым компонентом. Некоторые исследователи [106] полагают, что PD-L1+ статус опухоли ротоглотки связан с более длительной общей и безпрогрессивной выживаемостью, особенно у лиц с p16+ опухолями. По мнению же других авторов [107] связь между экспрессией PD-L1 и прогнозом больных раком ротоглотки является спорной, что может быть обусловлено, в том числе, различным статусом курения пациентов [108] и разными методиками подготовки и окрашивания препаратов.



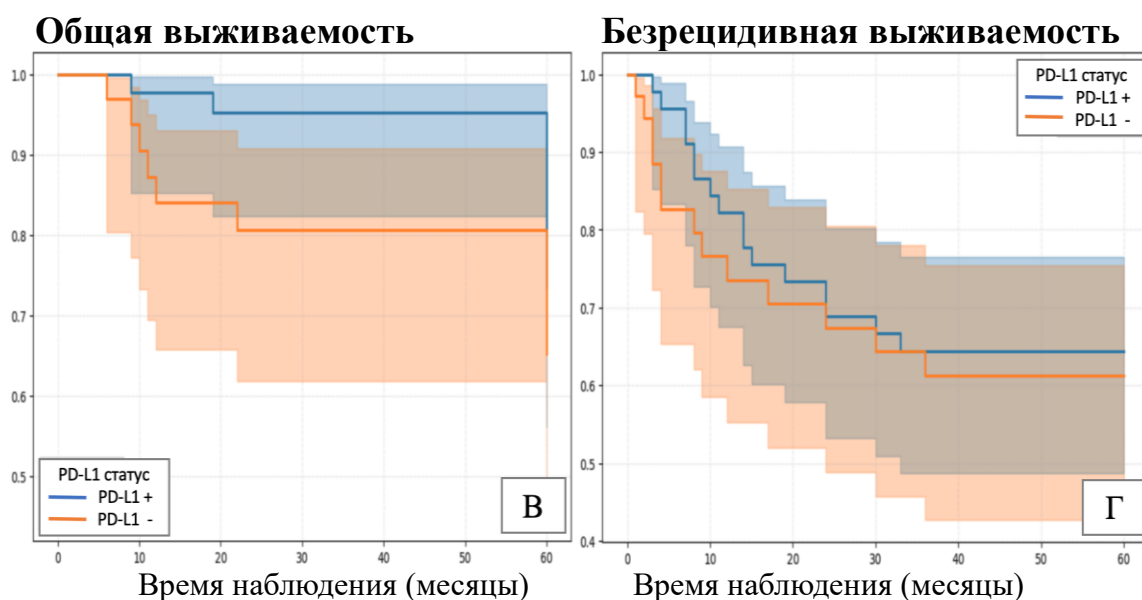


Рисунок 35 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разной экспрессией PD-L1 в 1 группе, общая (В) и безрецидивная (Г) выживаемость у больных с разной экспрессией PD-L1 во 2 группе

У пациентов 1 группы, имеющих опухоли с p53wt статусом, наблюдалось увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, у которых были p53mut карциномы. Логранговый тест показал, что p53wt статус опухоли является независимым предиктором повышения OS ($p=0,0003$) и RFS ($p=0,0014$) у больных, получающих НПХТ в сочетании с химиолучевым компонентом (Рисунок 36 А, Б).

Во 2 группе, напротив, лица с p53mut имели более короткую общую выживаемость, ограниченную 10 месяцами наблюдения, по сравнению со значительно более длительной OS у p53wt больных (Рисунок 37 А, Б). Логранговый тест выявил, что p53wt статус новообразования для больных, получивших НПХТ с последующим хирургическим лечением является независимым фактором прогноза, указывающим на повышение OS пациентов ($p=0,0002$). Различия по длительности безрецидивной выживаемости между пациентами с опухолями p53wt и p53mut не выявлено ($p>0,05$).

По данным J. Hu et al (2021) возникновение мутаций p53 в опухолях способствуют пролиферации и метастазированию малигнизированных клеток и является фактором неблагоприятного прогноза заболевания [109].

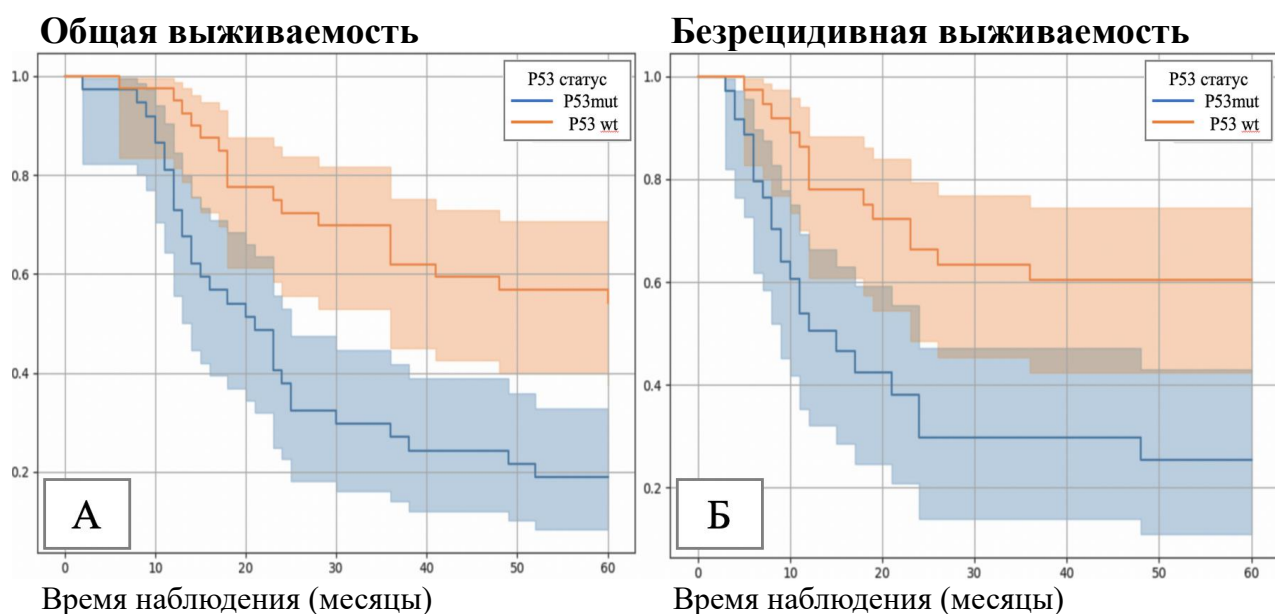


Рисунок 36 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным статусом p53 в 1 группе

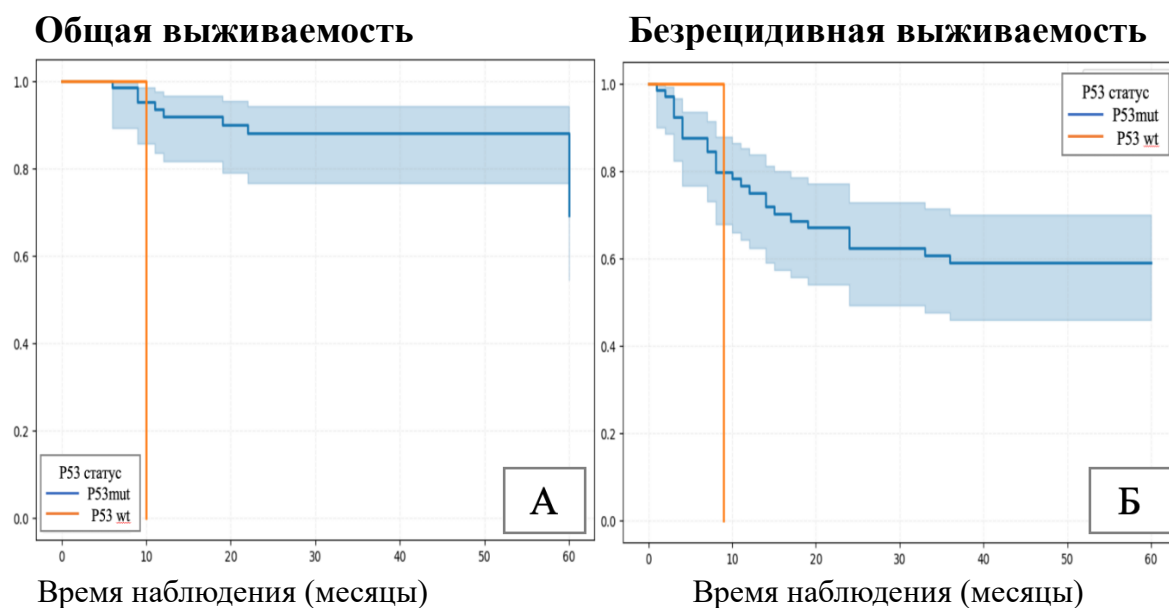


Рисунок 37 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным статусом p53 во 2 группе

Согласно исследованию [110] 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 73% в тканях p53wt опухолей и только 48% в тканях p53mut карцином головы-шеи. Однако другие исследователи [111] считают, что наличие мутаций p53 не связано с уменьшением выживаемости у пациентов, что не совпадает с нашими данными. Подобные различия могут быть обусловлены разным размером выборки

и разными наборами антител, используемых при окрашивании гистологических срезов.

Наличие высокого показателя Ki67 в опухоли у больных 1 группы сопровождалось более низкой общей и безрецидивной выживаемостью пациентов по сравнению с больными, у которых опухоли характеризовались низким (<30%) уровнем Ki67. Согласно данным логрангового теста высокий показатель Ki67 (>60%) являлся независимым предиктором снижения OS ($p=0,002$) и RFS ($p=0,003$) у больных, получивших трехкомпонентную НПХТ и ХЛТ (Рисунок 38 А, Б).

По данным A.R.Gadbail et al (2021) 5-летняя выживаемость пациентов орофарингеальным раком статистически значимо выше при опухолях с низким уровнем Ki67 ($\leq 45\%$), чем с высоким показателем ($\geq 61\%$) [112]. Авторы считают, что измерение пролиферативной активности клеток с использованием экспрессии антигена Ki67 при индивидуальном анализе препаратов РР может предоставить уникальную, прогностическую информацию о клиническом исходе, прогнозе и методах принятия решений о лечении пациента. В исследовании [113] высокая экспрессия белка Ki67 была ассоциирована с более короткой безрецидивной выживаемостью, а также связана с большей стадией Т. Согласно работе [114] у больных с высоким уровнем Ki67 (>50%) более длительная общая выживаемость наблюдается только в тех случаях, когда имеет место позитивный ВПЧ статус.

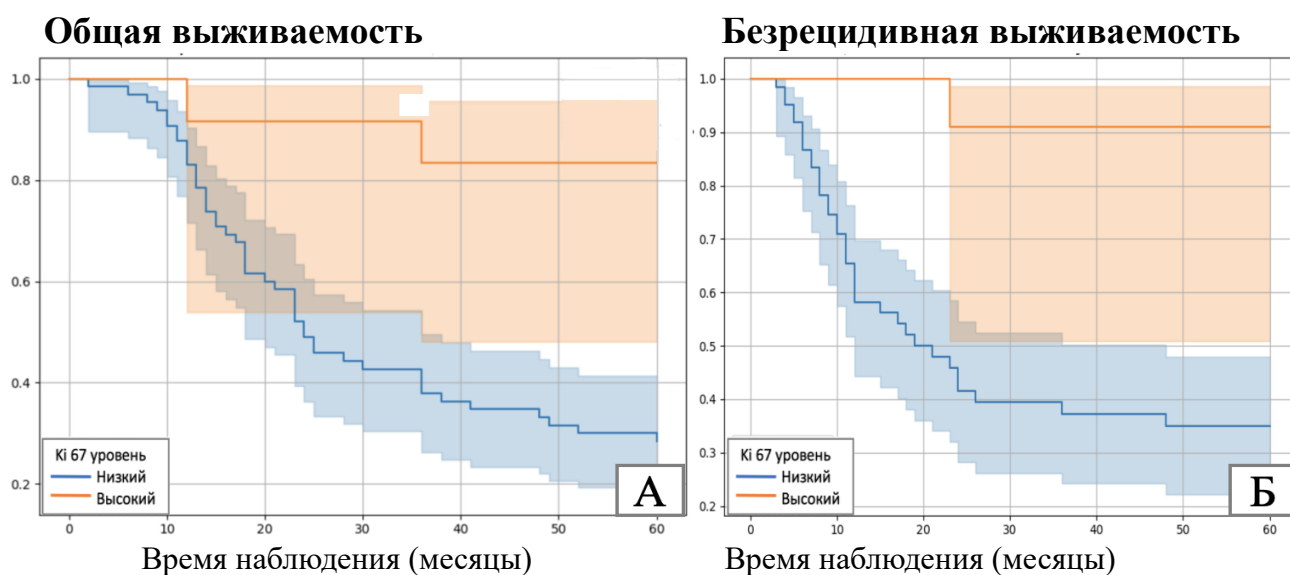


Рисунок 38 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным показателем Ki67 в 1 группе

Во 2 группе (Рисунок 39 А, Б) более высокие показатели OS и RFS были отмечены у лиц с низким уровнем Ki67 (<30%) в опухоли по сравнению с пациентами, имевшие высокий уровень Ki67 (>60%). Логранговый тест выявил, что в группе лиц, получивших НПХТ и хирургическое лечение низкий показатель Ki67 (<30%) явился независимым прогностическим фактором, определяющим более длительную RFS больных ($p=0,0067$). Для OS различия оказались статистически незначимы.

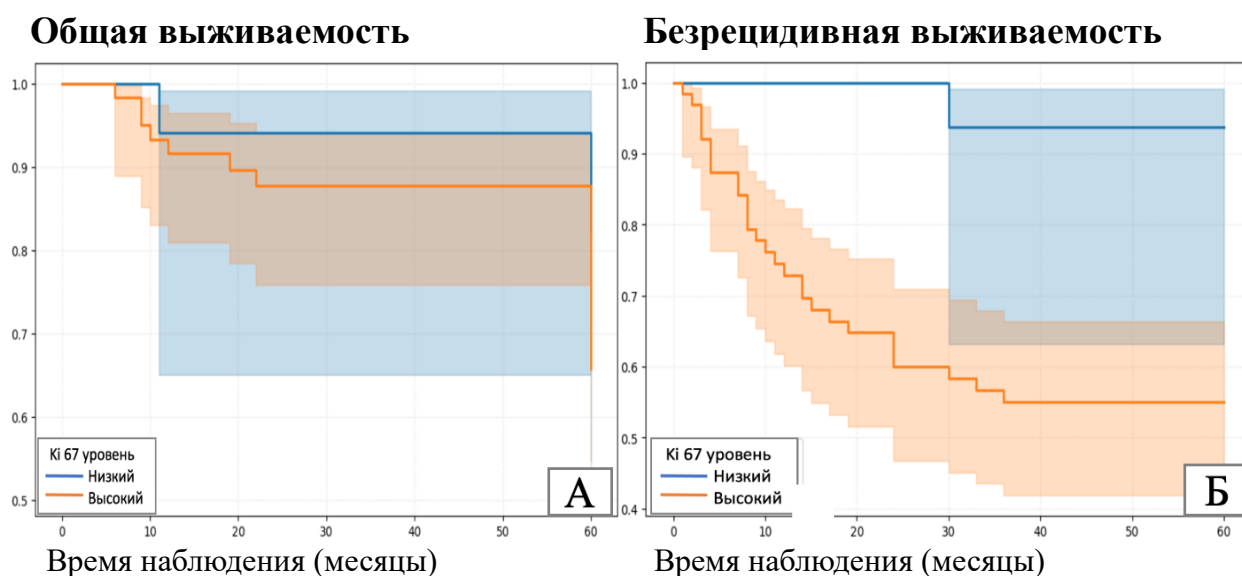


Рисунок 39 - Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость у больных с разным показателем Ki67 во 2 группе

Таким образом, 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 пациентов, впервые поступающих в онкологическую клинику, а также у больных с рецидивами рака ротоглотки.

4.3 Морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака ротоглотки

На основании результатов проведенного исследования нами разработана и предложена морфогенетическая классификация 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 рака ротоглотки отличаются по клиническому течению и ответу на проводимую терапию и позволяют персонализировать выбор лечебной тактики первичных пациентов. Ранее панель, включающая три молекулярных маркера (p16^{INK4a}, PD-L1 и p53) для точного прогнозирования, стратификации риска и понимания молекулярной сигнатуры рака ротоглотки была рассмотрена в исследовании [20]. Но авторы, подробно описав гистологическую картину и молекулярный опухолей с различным уровнем экспрессии p16^{INK4a}, PD-L1 и p53, не выделили молекулярные типы карцином ротоглотки.

Вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный) тип соответствует ВПЧ-позитивному раку ротоглотки с позитивной экспрессией белка p16 в опухолевых клетках и гистологической картиной, отражающие особенности, характерные для

данного заболевания [115]. Такие карциномы хорошо отвечают на противоопухолевую терапию, а больные имеют наиболее высокую OS и RFS, 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 OS и RFS. Но у больных, имеющих p53mut карциномы, вероятность достижения полного лечебного патоморфоза значительно снижается, а длительность OS и RFS 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 классификацию оформлен патент на изобретение [132].

4.4 Алгоритм комбинированного лечения рака ротоглотки на основе морфогенетической классификации

На основании предложенной морфогенетической классификации и анализов результатов лечения больных нами предложен следующий алгоритм выбора комбинированного лечения рака ротоглотки (Рисунок 40).

На первом этапе осуществляется определение морфогенетического типа рака ротоглотки 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+ p53wp,
4. Наличие неблагоприятных предикторов (НП) заболевания: периневральная, лимфоваскулярная, сосудистая инвазия, в молекулярном портрете опухоли: p16– PD-L1– p53mut,
5. Степень выраженности опухолевого патоморфоза, если проводилось хирургическое лечение.

Понятие предикторы благоприятного течения заболевания, такие как периневральная, лимфоваскулярная и сосудистая инвазия, заимствованы из клинических рекомендаций МЗ РФ от 2022года.

У больных с опухолями небольших размеров без метастазов в регионарные лимфоузлы и отсутствием неблагоприятных предикторов заболевания возможно динамическое наблюдение. В случаях местнораспространенного процесса с поражением лимфоузлов и наличии НП показана послеоперационная химиолучевая терапия.

Пациентам с опухолями, имеющими низкий патоморфоз и НП также целесообразно проведение химиолучевого лечения, а при наличие более выраженного патоморфоза и отсутствие НП – 3 курса адьювантной химиотерапии по схеме TRF.

Таким образом, предложенная методика может быть использована для стратификации пациентов по группам риска и являться критерием индивидуального выбора для назначения 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 лучевым компонентом не улучшает отдаленные результаты лечения.

Молекулярное тестирование опухолей с определением их характеристик, на

основании выявления статуса p16+/-, PD-L1+/- p53wt/mut позволило создать морфогенетическую классификацию рака ротоглотки и персонализировано подойти к назначению противоопухолевого лечения, разработав алгоритм ведения больных раком ротоглотки.

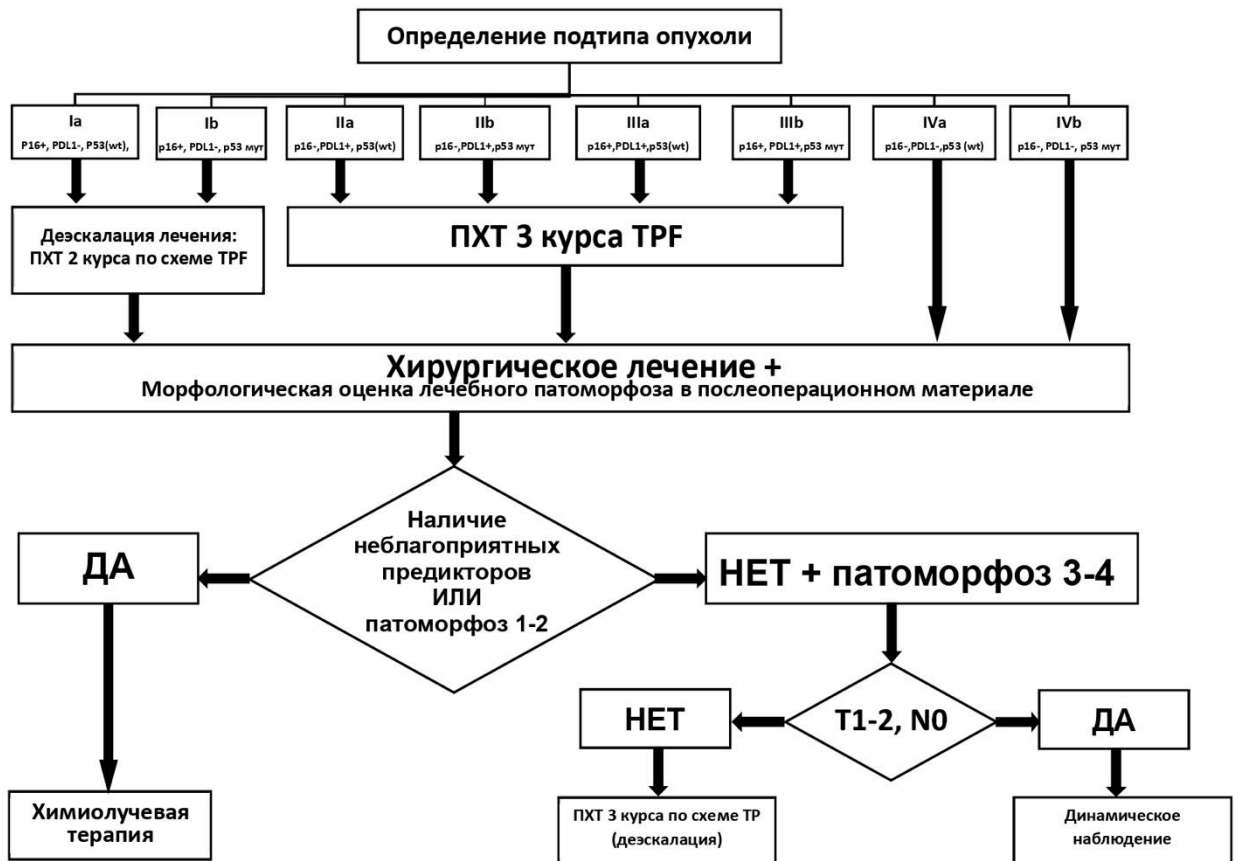


Рисунок 40 – Алгоритм комбинированного лечения рака ротоглотки на основе морфогенетической классификации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак ротоглотки (РР) – социально значимая группа онкологических заболеваний, ежегодно уносящая около 160 000 жизней [73], причем не менее 45% всех карцином этой локализации связаны с инфекцией ВПЧ [116]. Разработка новых методик и подходов к лечению РР, поиск клинических и молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать течение заболевания и ответ на проводимую терапию, остается актуальной и очень сложной задачей клинической онкологии. Частая инвалидизация, трудности в диагностике и лечении РР, увеличивающаяся заболеваемость лиц молодого возраста определяют необходимость проведения дальнейшего изучения этой группы заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов комбинированного лечения пациентов, страдающих плоскоклеточным раком ротоглотки путем внедрения трехкомпонентной неоадьювантной и адьювантной химиотерапии и органосохраняющих функционально щадящих хирургических вмешательств с реконструктивно-пластическим компонентом.

Под нашим наблюдением находилось 160 первичных больных раком ротоглотки в возрасте 28-79 лет (медиана $57 \pm 1,5$ года) с гистологически подтвержденным диагнозом. Пациентам в рамках многоцентрового открытого контролируемого проспективного рандомизированного исследования было проведено противоопухолевое лечение, включавшее 2 этапа. На первом этапе всем пациентам проводилась трехкомпонентная НПХТ по схеме TRF, после завершения которой, больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту, стадиям опухолевого процесса и локализации новообразований.

На втором этапе больным 1 группы ($n=77$) был проведен курс химиолучевой терапии по радикальной программе в лечебном режиме с последующим динамическим наблюдением. Оперативные вмешательства выполнялись только в случаях прогрессирования опухолевого процесса. Пациентам 2 группы ($n=83$) проводилось органосохраняющее функционально-щадящее хирургическое

лечение с применением реконструктивно-пластического подхода и после морфологического исследования послеоперационного материала – второй блок полихимиотерапии по схеме ТРФ. В послеоперационном материале осуществлялось исследование степени лечебного патоморфоза опухоли, а также морфогенетического портрета опухоли. Оценивались ближайшие результаты лечения, результаты трехлетнего и пятилетнего периода диспансерного наблюдения за больными.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета компьютерных программ «Statistica 7».

Проведение работы одобрено Этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол № 07-26 от 20.03.2026г).

Все пациенты, включенные в исследование, до начала его проведения подписали информированное согласие. Исследование проводилось согласно этическим принципам, установленным Хельсинской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2013 г. (Форталеза, Бразилия)).

НПХТ на 1 этапе лечения в полном объеме (3 курса) удалось провести большинству включенных в исследование больных – 85% случаев (136/160). Неполный объем НПХТ был выполнен у лиц старшей возрастной группы, пациентов с коморбидными заболеваниями, с осложнениями, связанными с опухолевым процессом. В большинстве случаев - 89,6% (409/456) нежелательные явления, возникшие при проведении ПХТ, были 1-2 степени по версии СТСАЕ 5.0 и только в 10,4% (47/456) случаев развивались НЯ 3-4 степени тяжести. Частота тяжелых НЯ в нашем исследовании была ниже приведенных в доступной литературе [72, 118], что, вероятно обусловлено активным использованием посиндромной симптоматической и инфузионной терапии.

Оценка первичной опухоли и метастатических очагов по шкале RECIST 1.1 после окончания 1 этапа лечения показала, что в 95,5% случаев (153/160) был достигнут контроль опухолевого процесса, причем первичные опухолевые очаги лучше отвечали на проведение НПХТ, чем метастазы в регионарные лимфоузлы. О

лучшем ответе на лечение первичного очага, чем пораженных лимфоузлов сообщалось и в работах других исследователей [14]. В 19,4% (31/160) случаев удалось добиться полного ответа со стороны первичной опухоли, в 7,3% (7/96) – со стороны регионарных лимфоузлов ($p=0.0103$). После окончания лечения пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы, сопоставимые по клинико-морфологическим характеристикам заболевания.

Больные, включенные в 1 группу, в 45,4% (35/77) случаев на 2 этапе лечения получили суммарную дозу облучения 70 Гр с радиомодификацией цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели. В остальных наблюдениях была подведена меньшая доза лучевой терапии в связи с развитием постлучевых осложнений, в некоторых случаях доза цисплатина была снижена до 40 мг/м². У 34 (44,1%) пациентов имели место системные осложнения ХЛТ, у 16 (47%) больных, преимущественно, гематологические осложнения, у 18 (53%) - гастроинтестинальные НЯ. Высокая частота побочных эффектов химиолучевого лечения также приводится в ряде исследований [89, 71].

Повторная оценка опухоли по критериям RECIST 1.1. показала контроль заболевания по первичному очагу в 94,8% наблюдений (73/77), по метастатическим очагам – в 100 % случаев, что обеспечило в 68,8% (53/77) наблюдений возможность выполнения хирургического этапа лечения. Полученные нами данные по достижению контроля опухолевого процесса в результате проведенного лечения сопоставимы с результатами других исследователей [89].

В последующем выполнено 60 операций, первичный очаг прооперирован в 28,3% случаев (17/60), первичный очаг и регионарные лимфоузлы – в 71,7% (43/60). Наиболее частыми видами оперативных вмешательств были шейная фасциально-футлярная лимфаденэктомия и орофациальная резекция с РПК. Реконструктивно-пластический компонент (РПК) применен в хирургическом лечении у 25 (19,8%) больных, из них у 22 (36,6%) были выполнены реконструктивно-пластические операции, у 1 (1,6%) - микрохирургическая реконструкция и у 2 (3,3%) – видеоассистированные операции.

У большинства пациентов (92,4%) операция носила радикальный характер. Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством, имели место в 43,2% наблюдений, но средние сроки пребывания в стационаре не превышали 21 дня.

Во 2 группе было выполнено 206 операций, причем первичный очаг был прооперирован в 40,3% (83/206), а первичный очаг и зоны регионарного метастазирования – в 59,7% (123/206). РПК при хирургических операциях применен в 49,8% (101/206) случаев. Статистически значимых различий в частоте радикально выполненных операций, по сравнению с 1 группой, не выявлено. Частота развития послеоперационных осложнений составила 20,4% (42/206) и была статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в 1 группе, а средние сроки пребывания в стационаре были сокращены до 17 дней (в 1,3 раза меньше, чем в 1 группе).

Структура послеоперационных осложнений, представленных в нашем исследовании, в основном, не отличалась от представленной в работах других авторов [93]. Но мы не наблюдали случаев послеоперационного психоза или поражений черепно-мозговых нервов. В 98,7% (82/83) случаев в послеоперационном периоде пациентам проведена адьювантная ПХТ по схеме TRF, причем развившиеся в процессе лечения НЯ в 56,8% (25/44) наблюдений не превышали 2 степень тяжести по СТСАЕ 5.0.

Сравнение степени выраженности патоморфоза первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов у больных 1 и 2 групп показало, что в опухолевом очаге больных 1 группы была зарегистрирована, преимущественно ($p < 0,05$) 2 степень лечебного патоморфоза, а во 2 группе превалировал патоморфоз 4 степени ($p < 0,05$ с 1 группой), в удаленных регионарных лимфоузлах пациентов обеих групп чаще всего ($p > 0,05$) встречался патоморфоз 2 степени. Вероятно, менее выраженный патоморфоз в 1 группе связан с меньшим объемом проведенного лечения - неполное количество курсов полихимиотерапии на 1 этапе лечения, снижение доз цитостатиков вследствие НЯ, не полностью пройденное химиолучевое лечение на 2 этапе (снижение дозы облучения) вследствие развития НЯ или осложнений, связанных с опухолевым процессом у больных IV стадии. Для

оценки вклада в лечебный патоморфоз особенностей молекулярного портрета опухоли проведено сопоставление частоты 3-4 степени патоморфоза у лиц, имевших новообразования p16+/-, p53wt/mut, PD-L1+/-, Ki-67 высокий (>60%)/низкий (<30%).

Опухоли ВПЧ позитивных пациентов оказались более чувствительны к противоопухолевому лечению. Суммарно лечебный ответ (4 степень патоморфоза) в 1 и 2 группах был достигнут при p16+ карциномах в 54,7% случаев, патоморфоз 3 степени - в 34,4%. У больных ВПЧ-негативным раком ротоглотки полный ответ наблюдался реже, чем при ВПЧ-позитивных случаях заболевания ($p < 0,001$), 3 степень - только в 10,9% (7/52) случаев, в 3,3 раза реже, чем в препаратах ВПЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,018$). Противоопухолевая терапия, проведенная в 1 и 2 группах, оказалась равно эффективной в количестве случаев достижения патоморфоза 4 степени ($p > 0,05$) у пациентов с опухолями p16+, но в препаратах ВПЧ-негативных больных во 2 группе чаще ($p = 0,002$) имел место лечебный патоморфоз 4 степени и 1,6 раза реже встречался патоморфоз 2 степени ($p = 0,039$) со стороны первичного очага. Учитывая благоприятный прогноз течения заболевания у больных p16+ опухолями ротоглотки, в литературе активно обсуждается вопрос о возможности редукции объема лечения для данной когорты [6,7], причем указывается на отсутствие негативного влияния такого подхода на выживаемость пациентов.

Использование трёхкомпонентной НПХТ с последующим химиолучевым компонентом было одинаково эффективно при PD-L1+ и PD-L1- опухолях. Во 2 группе при PD-L1- карциномах патоморфоз 4 степени в первичном очаге выявлялся в 2,7 раза чаще ($p = 0,008$), чем в лимфоузлах, а при PD-L1+ новообразованиях в первичном очаге и в регионарных лимфоузлах полная регрессия встречалась с одинаковой частотой. Не выявлено статистически значимых различий по степени лечебного патоморфоза у больных 1 и 2 групп при PD-L1+ и PD-L1- опухолях.

В 1 и 2 группах не выявлено статистически значимых различий в достижении 3-4 степени патоморфоза первичного очага и лимфоузлов при p53wt и

p53mut опухолях. Различия между группами также оказались статистически незначимы.

Сравнение показателей лечебного патоморфоза в опухолях с различной пролиферативной активностью показало, что в 1 группе более часто встречался патоморфоз 4 степени в случаях новообразований с низким уровнем Ki-67 (15–29%), а во 2 группе полная регрессия наблюдалась с одинаковой частотой при карциномах с разным уровнем Ki-67. Различия между 1 и 2 группой при опухолях с разным уровнем пролиферативной активности были статистически незначимы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение схемы TRF на фоне поддерживающей терапии в неоадьювантном и адьювантном режимах не сопровождалось значимой токсичностью. Большинство наблюдаемых побочных эффектов являлись осложнениями 1-2 степени, легко купировались с помощью симптоматической терапии и позволяли большинству пациентов пройти полный объем запланированного лечения.

Проведение в качестве второго этапа химиолучевой терапии сопровождалось достаточным количеством осложнений лучевого лечения и, хотя способствовало улучшению результатов терапии у части больных и позволяло в большинстве случаев контролировать течение заболевания, тем не менее, не обеспечивало во всех наблюдениях полную или частичную регрессию опухоли. У некоторых пациентов химиолучевой компонент завершался прогрессированием опухолевого процесса, что обуславливало необходимость выполнения, в качестве третьего этапа лечения, оперативного вмешательства разной степени сложности, в том числе с использованием реконструктивно-пластического компонента.

Во 2 группе проведение в качестве второго этапа лечения хирургического вмешательства сопровождалось меньшим числом послеоперационных осложнений, в том числе и терапевтического характера. Отсутствие химиолучевого компонента лечения создавало лучшие условия для выполнения оперативных вмешательств, обеспечивало их проведение в более ранние сроки, при этом длительность пребывания больных в хирургическом стационаре сокращались на 5 дней за счет лучшей переносимости операции.

Химиотерапия, дополненная химиолучевым компонентом, статистически значимо не улучшала вероятность достижения полного лекарственного патоморфоза и со стороны первичного очага, и со стороны метастатически измененных лимфоузлов, что, по-видимому, связано с большим количеством побочных эффектов, сопровождающих лечение и невозможностью для значительной части больных в полном объеме пройти запланированные курсы. Напротив, неoadьювантная химиотерапия во многих случаях обеспечивает достижение полного лекарственного патоморфоза опухоли и оказывалась одинаково эффективной независимо от ВПЧ–статуса пациента. Представленные данные свидетельствовали о том, что сочетание трехкомпонентной полихимиотерапии и многоэтапные операционные вмешательства имели несомненные преимущества в отношении ближайших результатов лечения по сравнению с классической схемой - полихимиотерапия в сочетании с химиолучевой терапией. Проведение в послеоперационном периоде адьювантного лечения по схеме TRF также не сопровождалось выраженной токсичностью, а сопроводительная терапия позволяла поддерживать качество жизни пациентов, что в свою очередь, обеспечивало выполнение полной программы лечения.

Результаты трехлетнего диспансерного наблюдения пациентов показали, что прогрессирование заболевания в 1,5 раза чаще ($p=0,044$) наблюдалось у больных 1 группы, чем во 2 группе, причем в обеих группах неблагоприятный исход заболевания чаще имел место у лиц с IV стадией. В 1 группе отсутствие хирургического компонента лечения приводило к возрастанию числа местных рецидивов опухоли - в 18 раз ($p<0,001$) по сравнению со 2 группой, преимущественно, при локализации первичной опухоли в ямке надгортанника. Во 2 группе преобладали случаи продолженного роста карциномы ($p=0,048$ с 1 группой), преимущественно, при выходе первичной опухоли за пределы одной зоны. Частота других видов прогрессирования в 1 и 2 группах статистически значимо не отличалась.

Повторное ИГХ исследование с определением p16, p53, PD-L1 статуса прогрессирующих новообразований и степени лечебного патоморфоза первичного

очага и регионарных лимфоузлов показало, что в 1 группе прогрессирование заболевания чаще ($p < 0,01$ со 2 группой) развивалось у лиц, имевших опухоли p16–PD-L1–p53mut. Во 2 группе худшие результаты лечения наблюдались чаще у больных с новообразованиями p53mut и в 7,5 раз реже ($p < 0,0001$) при опухолях p53wt, а p16+/p16– и PD-L1+/PD-L1– опухолях - с одинаковой частотой.

В 1 группе развитие местного рецидива в 3,3 раза чаще ($p = 0,014$) имело место у пациентов с p16– карциномами, чем при p16+ опухолях, а в случаях p53mut опухолей в 4,3 раза чаще ($p = 0,005$) наблюдался местный рецидив или был зарегистрирован продолженный рост и метастазы в легкие ($p = 0,015$), чем у больных с p53wt новообразованиями. Наличие разного PD-L1 статуса карциномы не сопровождалось отличиями по виду опухолевого роста.

Во 2 группе прогрессирующие p16+/p16– новообразования встречались с одинаковой частотой. По сравнению с 1 группой, при p16– новообразованиях чаще ($p = 0,008$) был выявлен местный рецидив опухоли с метастазами в лимфатические узлы. В случаях p53mut карцином в 6 раз чаще ($p = 0,035$), чем при p53wt опухолях наблюдался продолженный рост, и, кроме того, чаще встречались метастазы в легкие или рецидив опухоли с метастазами в регионарные лимфоузлы ($p = 0,015$). В сравнении с 1 группой при p53wt опухолях реже ($p = 0,03$) встречались метастазы в легкие, а в случаях p53mut карцином преобладали ($p = 0,008$) местные рецидивы с метастазами в лимфоузлы.

Карциномы с PD-L1– статусом чаще отличались продолженным ростом ($p = 0,01$), появлением метастазов в легких ($p = 0,048$) или продолженным ростом с метастазами в лимфоузлы ($p = 0,002$), чем PD-L1+ опухоли. Напротив, PD-L1+ карциномы в 6 раз чаще, чем PD-L1– при прогрессировании давали метастазы в регионарные лимфатические узлы ($p = 0,035$), продолженный рост с метастазами в легкие или местные рецидивы с метастазами в лимфоузлы ($p = 0,015$). В сравнении с 1 группой прогрессия PD-L1+ карцином чаще ($p = 0,008$) проявлялась рецидивом опухоли с метастазами в регионарные лимфоузлы, но реже ($p = 0,002$) - продолженным ростом или развитием метастазов в легочной ткани. Возможно, выявленные отличия опухолевого роста были обусловлены разной исходной

локализацией первичной опухоли, особенностями ее молекулярного строения, а также разным лечением у больных 1 и 2 групп.

Таким образом, результаты трехлетнего наблюдения показали, что неоадьювантная трехкомпонентная химиотерапия в сочетании с лучевым компонентом не имеет преимуществ в отношении безрецидивной выживаемости больных по сравнению с полихимиотерапией и последующим хирургическим лечением. Различия в особенностях опухолевого роста и молекулярном портрете прогрессирующих новообразований связаны, в том числе, с различной чувствительностью p16+/p16, p53wt/p53mut, PD-L1+/PD-L1- карцином к проводимому лечению, что обуславливает необходимость персонализированного подхода к проводимой терапии.

Данные пятилетнего наблюдения пациентов также продемонстрировали преимущества деэскалации терапии больных раком ротоглотки. Во 2 группе количество пациентов, не имевших прогрессирования или рецидивов заболевания, оказалась статистически значимо выше ($p=0,001$), чем в 1 группе. В 1 группе показатели OS и RFS мужчин и женщин статистически значимо не различались. Во 2 группе результаты логрангового теста указывали на то, что женский пол являлся независимым предиктором увеличения OS ($p=0,0265$). Наши данные соответствуют результатам других исследований [86, 100], показавших лучшую выживаемость, связанную с женским полом. Различий в продолжительности RFS по полу не зарегистрировано. В обеих группах не выявлено статистически значимых различий по OS и RFS у пациентов разного возраста.

Наименьшее количество выживших в обеих группах составили пациенты с IV стадией опухолевого процесса, причем разница с начальными стадиями в 1 группе составила 7 раз ($p<0,0001$), во 2 группе - 2 раза ($p=0,017$). Логранговый тест выявил, что более поздний статус T является независимым предиктором снижения OS в обеих группах (T1/T2 против T4, $p = 0,0003$ в 1 группе и $p=0,0013$ во 2 группе). Сходные данные о значении статуса T опухоли в качестве независимого фактора, связанного с меньшей общей выживаемостью больных, приводятся в работе [89]. В 1 группе у пациентов, проживших 5 лет без признаков прогрессирования

заболевания, первичная опухоль чаще всего располагалась в миндалинах, а во второй группе – в ямке надгортанника. Наиболее короткая общая и безрецидивная выживаемость были выявлены при исходной локализации первичной опухоли в задней стенке ротоглотки, но логранговый тест не показал статистически значимых отличий OS и RFS для этой локализации.

Во 2 группе логранговый тест выявил, что распространение на язык является независимым предиктором повышения OS ($p=0,0482$), а также независимым фактором увеличения RFS ($p=0,0298$) больных.

Проанализированы препараты выживших пациентов. В 1 и во 2 группах преобладали лица с новообразованиями p16+PD-L1+p53wt. Пациенты с карциномами p16+ были наиболее чувствительны к противоопухолевой терапии и получали преимущества в выживаемости независимо от примененного метода лечения. Логранговый тест показал, что в 1 группе наличие позитивного ВПЧ статуса является независимым предиктором повышения RFS ($p=0,0002$), но различия по длительности OS не были статистически значимыми. Во 2 группе логранговый тест выявил значение положительного ВПЧ-статуса в качестве независимого фактора увеличения OS ($p=0,0217$), и RFS ($p=0,0033$). Лучшие показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости были отмечены и другими исследователями у больных p16+ карциномами ротоглотки [111]. Показано, что деэскалация ХЛТ у этих пациентов не приводит к ухудшению OS и RFS и сопровождается меньшим количеством тяжелых НЯ [117,76].

Не обнаружены статистически значимые различия OS и RFS в 1 и 2 группах при PD-L1+ или PD-L1– новообразованиях.

У больных 1 и 2 группы логранговый тест выявил, что p53wt статус опухоли является независимым предиктором повышения OS ($p=0,0003$, $p=0,0002$ соответственно), а также RFS в 1 группе ($p=0,0014$). Различий длительности RFS у больных 2 группы с p53wt/p53mut карциномами не выявлено. По данным [109, 119] наличие мутаций p53 в опухолях является фактором неблагоприятного прогноза заболевания.

Оценивался также уровень Ki-67 в препаратах выживших пациентов. Согласно данным логрангового теста высокий показатель Ki-67 (>60%) в 1 группе являлся независимым предиктором снижения OS ($p=0,002$) и RFS ($p=0,003$). Во 2 группе логранговый тест выявил, что в низкий показатель Ki-67 (<30%) явился независимым прогностическим фактором, определяющим более длительную RFS больных ($p=0,0067$). Для OS различия оказались статистически незначимы. Высокий уровень Ki-67 по данным ряда исследований [120, 121] является фактором неблагоприятного исхода заболевания.

Таким образом, результаты пятилетнего наблюдения пациентов показали преимущественное выживание больных 2 группы. Дезэскалация лечения у этих пациентов не оказывала нежелательного влияния на их общую и безрецидивную выживаемость. Статус T опухоли являлся независимым предиктором прогноза больных опухолями любой локализации. Возраст не оказывал статистически значимого влияния на выживаемость пациентов.

У больных, которым в качестве 2 этапа было выполнено хирургическое вмешательство, независимыми предикторами увеличения общей выживаемости являлись женский пол и распространение опухоли на язык, причем это расположение опухоли оказалось наиболее благоприятным и для увеличения безрецидивной выживаемости.

Анализ молекулярного портрета опухоли у выживших пациентов показал, что позитивный ВПЧ статус является независимым предиктором повышения безрецидивной выживаемости у лиц, независимо от примененного метода лечения, а в случаях проведения в качестве второго этапа хирургического вмешательства – и независимым предиктором увеличения общей выживаемости. Статус p53wt новообразования - фактор, указывающий на увеличение общей выживаемости пациентов, независимо от вида противоопухолевого лечения. Низкий показатель Ki-67 (<30%) - независимый прогностический фактор, определяющий более длительную RFS в послеоперационном периоде.

На основании результатов проведенных исследований нами предложена молекулярная классификация рака ротоглотки, согласно которой выделено 4

основных типа заболевания: вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный), иммуногенный, дважды позитивный, дважды негативный, отличающиеся клиническим течением, уровнем экспрессии молекулярных маркеров, ответом на проводимую терапию. Разработан алгоритм выбора комбинированного лечения, основанный на данных о молекулярном портрете новообразования и предполагающий выполнение хирургического вмешательства после неоадьювантной трехкомпонентной полихимиотерапии или, непосредственно, после выявления опухоли. Далее в зависимости от наличия/отсутствия неблагоприятных предикторов прогноза заболевания и степени лечебного патоморфоза осуществляется динамическое наблюдение за пациентами или проводится химиолучевая терапия, или полихимиотерапия по схеме TRF. Предложенный алгоритм позволяет провести стратификацию больных раком ротоглотки по группам риска и является инструментом индивидуального выбора для назначения противоопухолевого лечения.

ВЫВОДЫ

1. Применение рекомендованной химиолучевой терапии 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 ($p < 0,05$).

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 позволяет выделить группу пациентов, подлежащих органосохранному функционально щадящему лечению с применением неoadьювантной трехкомпонентной ПХТ в 68,1% случаев по сравнению с контрольной группой (32,0%). ($p < 0,05$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При определении лечебной тактики у больных раком ротоглотки необходимо проводить феногенотипическое 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 неoadьювантной ПХТ.

3. В клинических ситуациях с неблагоприятным морфо-феногенотипическим портретом опухоли, низким ответе на проведение неoadьювантной ПХТ и сомнительной резектабельностью вторым этапом комбинированного лечения следует применять химиолучевую терапию.

4. При ответе опухоли более 50% на проведения неoadьювантной ПХТ у больных раком ротоглотки показано проведение хирургического лечения с использованием миниинвазивных техник и реконструктивно-пластического компонента.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ОГШ – опухоли головы и шеи

РР – рак ротоглотки

ЛТ – лучевая терапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

НПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

TRF - схема химиотерапии, включающая три препарата: Taxanes (таксаны), Platinum (препараты платины) и Fluorouracil (5-фторурацил).

ОВ – общая выживаемость

OS – (от англ. overall survival) общая выживаемость

БРВ – безрецидивная выживаемость

RFS – (от англ. Relapse-Free Survival) безрецидивная выживаемость

ПХТ - полихимиотерапия

ВПЧ – вирус папилломы человека

РФ – Российская Федерация

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

AJCC – Американский объединенный комитет по злокачественным опухолям (англ. American Joint Commission on Cancer)

TNM – (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований

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

Ki-67 — клеточный маркер пролиферации

TORS - трансоральная роботизированная хирургия

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 – (от англ. mutated) мутированный ген p53

ТР – схема химиотерапии, включающая 2 препарата: Taxanes (таксаны) и Platinum (препараты платины)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

Гр – (Грей) единица измерения дозы поглощенной радиации

ОР – отношение рисков

ДИ – доверительный интервал

p – (p-value) статистическая значимость

НР – (от англ. hazard ratio) отношение рисков

ENE - (от англ. Extranodal Extension) экстракапсулярное распространение опухоли.

АОР – Ассоциация онкологов России

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ECOG – оценка общего состояния больного с использованием шкалы (от англ. Eastern Cooperative Oncology Group)

CARST - технология компьютерной реконструкции мягких тканей, позволяющая создать 3D-модель

СПИД – синдром приобретенного иммунного дефицита

ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий

НК-клетки – естественные киллеры (англ. natural killer cells)

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)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровоснабжения

КСФ – колониестимулирующие факторы

СОД – суммарная доза ионизирующего излучения

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

DIEP – flap – (англ. Deep Inferior Epigastric Perforator Flap) лоскут на глубоких нижних надчревных перфорантных сосудах

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

МРТ — магнитно-резонансная томография

УЗИ — ультразвуковое исследование

НП – неблагоприятные предикторы

ПКР – плоскоклеточный рак

GLOBOCAN – международная база данных по онкологическим заболеваниям

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (Заболеваемость и смертность) / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, Н. Ю. Золотарева. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – илл. – 178с.
2. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists / J. S. Lewis, B. Beadle, J. A. Bishop [et al.] // Arch Pathol Lab Med. – 2018. – Vol. 142. - № 5. – P. 559-97. - DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
3. Роль индукционной химиотерапии в лечении пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / Ю. А. Дудко, Л. В. Болотина, И. В. Решетов [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2021. – Т. 10. - № 6. – С. 95-99. - <https://doi.org/10.17116/onkolog20211006195>.
4. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации / Б. Г. Пхешхова, А. М. Мудунов, Р. И. Азизян [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2022. – Т. 12, - № 1. – С. 72–8. - DOI:10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.
5. Pfister Therapeutic Strategies for Systemic Therapies of Human Papillomavirus-related Oropharyngeal Cancer Published in final edited form as / K. W. Tony, Hung, L. Alan [et al.] // J Surg Oncol. - 2021 Sep 28. – Vol. 124. - № 6. – P. 952–961. - DOI: 10.1002/jso.26688.
6. Global Cancer Observatory. Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer // Available online at: <https://gco.iarc.who.int/today>, - September, 11, 2024.
7. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // J Clin. – 2018. – Vol. 68. - № 6. – P. 394–424. - DOI: 10.3322/caac.21492.
8. Collaborators GAYAC. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 /

Lancet Oncol. – 2022 Jan. - Vol. 23. - № 1. – P. 27-52. - DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00581-7.

9. Soussan, I. New Insights into Oral Cancer—Risk Factors and Prevention: A Review of Literature / Soussan I // Int J Prev Med. - 2020 Dec 30. – Vol. 11. - № 202. - DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_403_18.

10. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis / C. De Martel, D. Georges, F. Bray [et al.] // Lancet Glob Health. – 2020. – Vol. 8. - № 2. – P. 180–190. - DOI: 10.1016/S2214-109X (19)30488-7.

11. Molecular pathways in the development of HPV-induced oropharyngeal cancer / M. I. Ullah, M. V. Mikhailova, A. G. Alkhatami [et al.] // Cell Commun Signal 21. – 2023. – Vol. 351. - <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01365-0>.

12. The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: A prospective cross-sectional study / D. Dalla Torre, D. Burtscher, E. Solder [et al.] // Clin Oral Investig. – 2019. – Vol. 23. – P. 179–85. - DOI: 10.1007/s00784-018-2425-y.

13. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future / A. Petca, A. Borisilavski, M. E. Zvanca [et al.] // Exp Ther Med. 2020. – Dec 2020. – Vol. 6. – P. 186. - DOI: 10.3892/etm.2020.9316.

14. Romero-Masters, J. C. Molecular mechanisms of MmuPV1 E6 and E7 and implications for human disease / J. C. Romero-Masters, P. F. Lambert, K. Munger // Viruses. - 2022 Sep 28. – Vol. 14. - № 10. – P. 2138. - DOI: 10.3390/v14102138.

15. The Phytochemical α -Mangostin Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation and Tumor Growth by Downregulating E6/E7-HPV Oncogenes and KCNH1 Gene Expression / L. Díaz, S. V. Bernadez-Vallejo, R. Vargas-Castro [et al.] // Int J Mol Sci. - 2023 Feb 3. – Vol. 24. - № 3. – P. 3055. - DOI: 10.3390/ijms24033055.

16. Prevalence of human papilloma virus (HPV) genotypes between outpatients' males and females referred to seven laboratories in Tehran / I. Rezaee Azhar, M. Yaghoobi, M. M. Mossalaeie [et al.] // Iran Infect Agent Cancer. - 2022 Mar 5. – Vol. 17. - № 1. – P. 7. - DOI: 10.1186/s13027-022-00421-7.

17. The Human Papillomavirus Oncoproteins: A Review of the Host Pathways Targeted on the Road to Transformation / J. A. Scarth, M. R. Patterson, E. L. Morgan [et al.] // *J Gen Virol.* – 2021. – Vol. 102. - № 3. – P. 001540. - <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001540>.
18. Implications of oral dysbiosis and HPV infection in head and neck cancer: from molecular and cellular mechanisms to early diagnosis and therapy / M. Constantin, M. C. Chifiriuc, G. Mihaescu [et al.] // *Front Oncol.* – 2023. – Vol.13. – P. 1273516. - DOI:10.3389/fonc.2023.1273516.
19. Assessment of screening programs as a strategy for early detection of oral cancer: a systematic review / M. F. A. Ribeiro, M. C. M. Oliveira, A. C. Leite [et al.] // *Oral Oncol.* – 2022. – Vol. 130. – P. 105936. - DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.105936.
20. Navigating the landscape of HPV-associated cancers: from epidemiology to prevention / D. Aden, S. Zaheer, S. Khan [et al.] // *Pathol Res Pract.* – 2024. – Vol. 263. – P. 155574. - DOI: 10.1016/j.prp.2024.155574.
21. Coletta, R. D. Current trends on prevalence, risk factors and prevention of oral cancer / R. D. Coletta, W. A. Yeudall, T. Salo // *Front. Oral. Health.* – 2024. – Vol. 5. – P. 1505833. - DOI: 10.3389/froh.2024.1505833.
22. Gender-neutral HPV vaccination in the UK, rising male oropharyngeal cancer rates, and lack of HPV awareness / M. Lechner, O. S. Jones, C. E. Breeze [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 131–132. - DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30802-8.
23. A contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide / A. F. Carlander, K. K. Jakobsen, S. K. Bendtsen [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13. – P. 1326. - DOI: 10.3390/v13071326.
24. Surgical Treatment for Advanced Oropharyngeal Cancer / M. Antonino, H. Sheng-Po, C. Francesco [et al.] // *A Narrative Review Medicina.* – 2023. – Vol. 59. - № 304. - <https://doi.org/10.3390/medicina59020304>.
25. Clinical Development of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / P. Gougis, C. Moreau Bachelard, M. Kamal M [et al.] //

JNCI Cancer Spectr. - 2019 Nov 12. – Vol. 3. - № 4. – P. 055. - DOI: 10.1093/jncics/pkz055.

26. Yete, S. High-risk human papillomavirus in oral cancer: Clinical implications / S. Yete, W. D'Souza, D. Saranath // *Oncology*. – 2018. – Vol. 94. – P. 133–41. - DOI:10.1159/000485322.

27. The prognostic effect of anatomic subsite in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma / T. Tham, M. Wotman, A. Roche [et al.] // *Am. J. Otolaryngol.* – 2019. – Vol. 40. – P. 567–572. - DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.05.006.

28. Analyses of pathogenic factors and clinicopathological characteristics of vocal leukoplakia. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* / W. L. Wang [et al.] // *Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. – 2018. - Vol. 53. - № 8. - P. 581. - <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.005>.

29. Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: Follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 Trial / R. Hitt, L. Iglesias, A. López-Pousa [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2020. – Vol. 23. – P. 764–772. - DOI: 10.1007/s12094-020-02467-8.

30. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression on Immune Cells and Survival in Patients with Nonmetastatic Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Blažek, M. Petráš, L. Knybel [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6. - № 3. – P. e236324. - DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.6324.

31. Impact of HPV infection on the immune system in oropharyngeal and nonoropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review / J. R. Lechien, I. Seminerio, G. Descamps [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. - № 9. – P. 1061. - DOI:10.3390/cells8091061.

32. PD-L1 expression and a high tumor infiltrate of CD8+ lymphocytes predict outcome in patients with oropharyngeal squamous cells carcinoma / N. Wuerdemann, S. E. Gültekin, K. Pütz [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21. - № 15. – P. 5228. - DOI: 10.3390/ijms21155228.

33. Prognostic role of PD-L1 expression in head and neck squamous cell carcinoma: An institutional experience from India / P. S. Kala, N. Thapliyal, B. Pant [et al.] // *Pathol Res Pract.* - 2024 Feb. – Vol. 254. – P. 155133. - DOI: 10.1016/j.prp.2024.155133.
34. The PD-1/PD-L1 axis and human papilloma virus in patients with head and neck cancer after adjuvant chemoradiotherapy: A multicentre study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG) / P. Balermipas, F. Rodel, M. Krause [et al.] // *Int J Cancer.* - 2017 Aug 1. – Vol. 141. - № 3. – P. 594-603. - DOI: 10.1002/ijc.30770.
35. Differences in PD-L1 Expression between oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma / S. Blatt, M. Krüger, C. Rump [et al.] // *PLoS ONE.* – 2022. – Vol. 17. - № 5. – P. e0269136. - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269136>.
36. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment / F. Sato, T. Ono, A. Kawahara [et al.] // *J Clin Pathol.* - 2019 Aug. – Vol. 72. - № 8. – P. 542-549. - DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205818.
37. Lakshmipriya, T. Gopinath Monitoring changes in the P53 gene mutation to diagnose oral cancer / T. Lakshmipriya, C. B. Subash // *Oral Oncology Reports.* - June 2024. – Vol.10. - № 100513. - <https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100513>.
38. The mutational spectrum in whole exon of p53 in oral squamous cell carcinoma and its clinical implications / T. Hyodo, N. Kuribayashi, C. Fukumoto [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. - <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25744-8>.
39. Clinical and pathological correlation of p53 expression in oral cancers / M. B. Venkata [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2023. – Vol. 41. – P. 18039-18039. - DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18039.
40. Value of p53 sequencing in the prognostication of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Basyuni, G. Nugent, A. Ferro [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol.12. - № 20776. - <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25291-2>.

41. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker / S. S. Menon, C. Guruvayoorappan, K. M. Sakthivel [et al.] // *Clin Chim Acta.* - 2019 Apr. – Vol. 491. – P. 39-45. - DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.011.
42. The Potential Association of CDKN2A and Ki-67 Proteins in View of the Selected Characteristics of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / D. Nałęcz, A. Świętek, D. Hudy [et al.] // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2024. – Vol. 46. – P. 13267-13280. - <https://doi.org/10.3390/cimb46110791>.
43. Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma / A. R. Gadbail, S. C. Sarode, M. S. Chaudhary [et al.] // *J Appl Oral Sci.* - 2021 Mar 1. – Vol. 29. – P. 20200751. - DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0751.
44. Transoral Robotic Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. Outcomes of the First Multicentric Series in Spain / D. V. Porcuna, J. Granell, J. Rama Lopez [et al.] // *J Otolaryng Head Neck Surg.* – 2019. – Vol. 5. - № 030. - DOI:10.24966/OHNS-010X/100030.
45. Flap Reconstruction of the Oropharyngeal Defect After Tumor Resection via Combined Transcervical and Transoral Approach in Patients With HPV-Positive and -Negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma / C. Jiaming, F. Jugao, Z. Qi [et al.] // *Front. Oncol., Sec. Head and Neck Cancer.* – 2022. – Vol. 12. - <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.857445>.
46. Outcomes in surgically resectable oropharynx cancer treated with transoral robotic surgery versus definitive chemoradiation / B. Dhanireddy, N. P. Burnett, S. Sanampudi [et al.] // *Am J Otolaryngol.* - 2019 Sep-Oct. – Vol. 40. - № 5. – P. 673-677. - DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.06.001.
47. Bleeding complications after transoral robotic surgery: A meta-analysis and systematic review / W. Stokes, J. Ramadan, G. Lawson [et al.] // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131. – P. 95–105. - DOI: 10.1002/lary.28580.
48. Present and Future of De-intensification Strategies in the Treatment of Oropharyngeal Carcinoma / A. De Virgilio, A. Costantino, G. Mercante [et al.] // *Curr Oncol Rep.* - 2020 Jul 9. – Vol. 22. - № 9. – P. 91. - DOI: 10.1007/s11912-020-00948-1.

49. Improved survival prediction for oropharyngeal cancer beyond TNMv8 / J. M. Price, C. M. West, H. B. Mistry [et al.] // *Oral Oncol.* - 2021 Apr. – Vol. 115. – P. 105140. - DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105140.
50. Characteristics and Impact of HPV-Associated p16 Expression on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Thai Patients / C. Jiarpinitnun, N. Larbcharoensub, P. Pattaranutaporn [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* - 2020 Jun 1. – Vol. 21. - № 6. – P. 1679-1687. - DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1679.
51. Practice patterns and outcomes following radiation dose de-escalation for oropharyngeal cancer / R. White, S. Abel, S. Hasan [et al.] // *Laryngoscope.* - 2020 Apr. – Vol. 130. - № 4. – P. 171-176. - DOI: 10.1002/lary.28083.
52. Andrés, C. Modalities and State of Art in Oral Cancer Reconstruction / C. Andrés // In book: *Oral Diseases.* - 2020. - DOI:10.5772/intechopen.91049.
53. Health-related quality of life: a retrospective study on local vs. microvascular reconstruction in patients with oral cancer / J. K. Meier, J. C. Schuderer, F. Zeman [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2019. – Vol. 19. - № 1. – P. 62. - DOI: 10.1186/s12903-019-0760-2.
54. Quality of life in patients after reconstruction with the supraclavicular artery island flap (SCAIF) versus the radial free forearm flap (RFFF) / J. L. Spiegel, Y. Pilavakis, B. G. Weiss [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 276. - № 8. – P. 2311–8. - DOI: 10.1007/s00405-019-05478-6.
55. Chala, A. Modalities and State of Art in Oral Cancer Reconstruction / A. Chala // *Oral Diseases.* – 2020. - DOI: 10.5772/intechopen.91049.
56. Решетов, И. В. Сравнительный анализ методов реконструкции органов головы и шеи аксиллярными и свободными иннервированными лоскутами / И. В. Решетов, А. А. Закирова // *Голова и шея.* – 2022. – Т. 10 № 1. – С. 69–75. - DOI: 10.25792/HN.2022.10.1.69-75.
57. Kushta, A. A. Techniques of restoring swallowing mechanisms in the treatment of patients with head and neck cancer: postoperative pain relief, plastic surgery and diet / A. A. Kushta, S. M. Shuvalov // *Russian Open Medical Journal.* – 2020. – Vol. 9. – P. 0416. - DOI: 10.15275/rusomj.2020.0416.

58. Modern principles of reconstructive surgery for advanced head and neck tumors / D. E. Kulbakin, E. L. Choinzonov, M. R. Mukhamedov [et al.] // AIP Conference Proceedings. – 2017. – Vol. 1882. – № 1. - DOI: 10.1063/1.5001618.
59. Rigby, M. H. Soft tissue reconstruction of the oral cavity: A review of current options / M. H. Rigby, S. M. Taylor // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. - 2013 Aug. – Vol. 21. - № 4. – P. 311-7. - DOI: 10.1097/MOO.0b013e328362cf94.
60. Novel computer-aided reconstruction of soft tissue defects following resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma / J. Xu, F. Lai, Y. Liu [et al.] // World J Surg Onc 20. – 2022. – Vol. 196. - <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02654-7>.
61. Cervicofacial-facial artery myocutaneous flap (C-FAM flap): A novel flap in oral cavity reconstruction / S. L. M. C. Rao, S. Nusrath, O. Hemantkumar Nemade [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 116. - № 8. – P. 1079–84. - DOI: 10.1002/jso.24785.
62. Deep inferior epigastric artery perforator free flap in head and neck reconstruction: A systematic review / M. Mayo-Yáñez [et al.] // J Plast Reconstr Aesthet Surg. - 2021 Apr. – Vol. 74. - № 4. – P. 718-729. - DOI: 10.1016/j.bjps.2020.11.008.
63. Quality of Life After Oral Cancer Resection and Free Flap Reconstruction / S. Wang, S. Yin, Z. L. Zhang [et al.] // J Oral Maxillofac Surg. – 2019. – Vol. 77. - № 8. – P. 1724–32. - DOI: 10.1016/j.joms.2019.02.029.
64. Functional outcomes of the medial sural artery perforator flap in oral cavity reconstruction / M. Mughal, R-P. Esther, M. C-E. Carlos [et al.] // Ann. Plast. Surg. – 2020. – Vol. 85. - № 3. – P. 256–9. - DOI: 10.1016/j.bjps.2020.11.008.
65. Vastus lateralis myofascial free flap for tongue reconstruction and hypoglossal-femoral anastomosis: neurophysiological study / E. Galiè, V. Villani, F. Ferreli [et al.] // Neurol Sci. – 2019. – Vol. 40. - № 3. - P. 553–9. - DOI: 10.1007/s10072-018-3687-5.
66. Функциональные результаты и качество жизни после реконструкции органов полости рта аутотрансплантатами / А. А. Закирова, И. В. Решетов, Н. С. Сукорцева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22. - № 3. – С. 36–48. - DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-36-48.

67. Infrahyoid Flap, a Convenient Alternative for Reconstruction of Tongue and Floor of Mouth Defects: Case Series. Turk / A. Islek [et al.] // *Otolarengol. Arşiv. Turk Arch Otorhinolaryngology*. - 2018 Jun. – Vol. 56. - № 2. – P. 85-88. - DOI: 10.5152/tao.2018.3114.
68. Koumoullis, H. Patient-specific soft tissue reconstruction: an IDEAL stage I report of hemiglossectomy reconstruction and introduction of the PANSOFOS flap / H. Koumoullis, O. Burley, P. Kyzas // *Br J Oral Maxillofac Surg*. - 2020 Jul. – Vol. 58. - № 6. – P. 681-686. - DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.017.
69. Роль индукционной химиотерапии в лечении пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / Ю. А. Дудко, Л. В. Болотина, И. В. Решетов, А. Г. Рербург [и др.] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2021. – Т. 10. - № 6. – С. 95–99. - <https://doi.org/10.17116/onkolog20211006195>.
70. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial / M. G. Ghi, A. Paccagnella, D. Ferrari [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. - № 9. – P. 2206-2212. - <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299>.
71. Prospective Phase II Open-Label Randomized Controlled Trial to Compare Mandibular Preservation in Upfront Surgery with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery in Operable Oral Cavity Cancer / D. Chaukar, K. Prabash, P. Rane [et al.] // *J Clin Oncol*. - 2022 Jan 20. – Vol. 40. - № 3. – P. 272-281. - DOI: 10.1200/JCO.21.00179.
72. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials / R. R. Patel, E. B. Ludmir, A. Augustyn [et al.] // *Oral Oncol*. – 2020. – Vol. 103. - DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104608.
73. Эффективность двухкомпонентного режима индукционной химиотерапии при лечении ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки / П. В. Голубев, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2023. – Т. 22. - № 2. – С. 26–33. – DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-26-33.

74. Role of Treatment Deintensification in the Management of p16+ Oropharyngeal Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion / D. J. Adelstein, N. Ismaila, J. A. Ku [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. - № 18. – P. 1578–89. - DOI: 10.1200/JCO.19.00441.

75. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial / K. Misiukiewicz, V. Gupta, B. A. Miles [et al.] // *Oral Oncol.* – 2019. – Vol. 95. – P. 170–7. - DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021.

76. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer / T. Y. Seiwert, C. C. Foster, E. A. Blair [et al.] // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30. - № 2. – P. 297-302. - <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy522>.

77. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002) / S. S. Yom, P. Torres-Saavedra, J. J. Caudell [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2021 Mar 20. – Vol. 39. - № 9. – P. 956-965. - DOI: 10.1200/JCO.20.03128.

78. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): An open-label randomised controlled phase 3 trial / H. Mehanna, M. Robinson, A. Hartley [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 51-60. - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32752-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32752-1/fulltext).

79. Novel strategies to effectively de-escalate curative-intent therapy for patients with HPV-associated oropharyngeal cancer: Current and future directions / K. A. R. Price, A. Nichols, C. J. Shen [et al.] // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2020. – Vol. 40. – P. 257–269. - DOI: 10.1200/EDBK_280687.

80. Treatment de-escalation for HPV+ oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, A. Luciani, A. Ghidini [et al.] // *Head Neck.* – 2022. – Vol. 44. - P. 1255–1266. - DOI: 10.1002/hed.27019.

81. De-Escalated Adjuvant Therapy after Transoral Robotic Surgery for HPV related Oropharyngeal Carcinoma: The SiRS Trial / B. Miles, M. Posner, M. Teng [et al.]

// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2020. – Vol. 106. – P. 1123. - DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.341.

82. Adjuvant Therapy After Transoral Robotic Surgery for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma: The Sinai Robotic Surgery (SIRS) Trial De-Escalated / B. A. Miles, R. M. Posner, V. Gupta [et al.] // The Oncologist. - June 2021. – Vol. 26. - № 6. – P. 504–513. - <https://doi.org/10.1002/onco.13742>.

83. Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low- or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: a trial of the ECOG-ACRIn Cancer Research Group (E3311) / R. L. Ferris, Y. Flamand, G. S. Weinstein [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. - № 15. - DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6500.

84. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311) / R. L. Ferris [et al.] // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. – P. 138-149. - DOI:10.1200/JCO.21.01752.

85. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer / C. Fakhry, W. H. Westra, S. J. Wang [et al.] // Cancer. – 2017. – Vol. 123. - № 9. - P. 1566–75. - DOI: 10.1002/cncr.30353.

86. Response to induction chemotherapy predicts survival outcomes in oropharyngeal cancer / Q. Zhang, X. Tingting, S. Chunying [et al.] // Cancer Med. – 2023. – Vol. 12. – P. 9175-9185. - DOI: 10.1002/cam4.5656.

87. Upfront chemotherapy followed by response adaptive radiotherapy for intracranial germinoma: prospective multicenter cohort study / D. S. Lee, D. H. Lim, I. H. Kim [et al.] // Radiother Oncol. – 2019. – Vol. 138. – P. 180-186. - DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.002.

88. Adapted strategy to tumor response in childhood nasopharyngeal carcinoma: the French experience / A. Jouin, S. Helfre, S. Bolle [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2019. – Vol. 195. – P. 504-516. - DOI: 10.1007/s00066-019-01461-6.

89. Результаты внедрения индивидуальной программы сопровождения химиолучевой терапии у пациентов с опухолями головы и шеи / А. Р. Геворков, А. В. Бойко, Л. В. Болотина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 60–73. – DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-4-60-73>.
90. Long-term outcomes of consecutive patients of oropharyngeal cancer treated with radical radiotherapy / A. Budrukkar, S. R. Kashid, M. Swain [et al.] // BJC Rep 3. – 2023. – Vol. 54. – <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00164-z>.
91. Реконструктивно-пластические операции в лечении больных злокачественными опухолями полости рта / Д. Е. Кульбакин, Е. Л. Чойнзонов, М. Р. Мухамедов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 5. – <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-602-606>.
92. Стратегия выбора аутотрансплантата в зависимости от типа дефекта языка и дна полости рта. Функциональные результаты / А. П. Поляков, А. В. Мордовский, М. В. Ратушный [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 2. – С. 88–93. – <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/929/740>.
93. Complications associated with surgical management of oral cancer patients: A comprehensive review Natl / D. K. Jain, R. Katrolia, R. Bhadra [et al.] // J Maxillofac Surg. - 2025 May-Aug. – Vol. 16. – № 2. – P. 203-211. – DOI: 10.4103/njms.njms_87_23.
94. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008) / N. Kiyota, M. Tahara, H. Fujii [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38. – № 15. – P. 6502–6502. – DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6502.
95. Preoperative chemoradiotherapy for locally advanced oral squamous cell carcinoma: A multicenter retrospective study / N. Yamakawa, H. Harada, H. Nakayama [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology. - January 2024. – Vol. 36. – № 1. – P. 11-20. – <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2023.05.007>.
96. Phase 3 RCT Comparing Docetaxel-Platinum with Docetaxel-Platinum-5FU as Neoadjuvant Chemotherapy in Borderline Resectable Oral Cancer / V. Noronha, V.

Patil, P. Chaturvedi [et al.] // *Eur J Cancer*. - 2024 Mar. – Vol. 200. – P. 113560. - DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113560.

97. Validation of NRG oncology/RTOG-0129 risk groups for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell cancer: Implications for risk-based therapeutic intensity trials / C. Fakhry, Q. Zhang, M. L. Gillison [et al.] // *Cancer*. - 2019 Jun 15. – Vol. 125. - № 12. – P. 2027-2038. - DOI: 10.1002/cncr.32025.

98. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation alone in the definitive management of p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with low-neck or N3 disease / O. Bhattasali, J. Han, L. D. R. Thompson [et al.] // *Oral Oncol*. – 2018. – Vol. 78. – P. 151-155. - DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.031.

99. Survival in oral and pharyngeal cancers is catching up with laryngeal cancer in the NORDIC countries through a half century / F. Zitricky, A. I. Koskinen, O. Hemminki [et al.] // *Cancer Med*. - 2024 Jan. – Vol. 13. - № 1. - P. e6867. - DOI: 10.1002/cam4.6867.

100. Factors influencing the 5-year survival rate of oral cancer patients in the Mongolian population: a retrospective cohort study / O. Davaatsend, M. Altannamar, B. Batbayar [et al.] // *Front. Oral. Health*. – 2023. – Vol. 4. – P. 1292720. - DOI: 10.3389/froh.2023.1292720.

101. Differences in PD-L1 Expression between oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma / S. Blatt, M. Krüger, C. Rump [et al.] // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17. - № 5. – P. e0269136. - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269136>.

102. Хирургическое лечение рака слизистой оболочки задних отделов полости рта и ротоглотки с применением мандибулотомии / И. В. Аединова, В. Л. Волкова, П. В. Светицкий [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. - 2016. - № 3. - <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24857>.

103. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome / L. D. R. Thompson, R. Burchette, S. Iganej [et al.] // *Head Neck Pathol*. – 2020. – Vol. 14. - № 3. – P. 666–88. - DOI: 10.1007/s12105-019-01096-0.

104. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ - ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки / П. В. Голубев, Л. В. Болотина, А. Р. Геворков [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10. - № 3. – С. 47–53. - DOI: 10.17116/onkolog20211003147.
105. Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients with Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy / C. J. Tsai, S. M. McBride, N. Riaz [et al.] // JAMA Oncol. – 2022. – Vol. 8. - № 3. – P. 364–72. - DOI:10.1001/jamaoncol.2021.6416.
106. Significance of PD-L1 Expression In Patients With Primary Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis / J. Polesel, A. Menegaldo, G. Tirelli [et al.] // Prognostic Front Oncol. - 2021 Nov 25. – Vol. 11. – P. 787864. - DOI: 10.3389/fonc.2021.787864.
107. The Evolving Landscape of PD-1/PD-L1 Pathway in Head and Neck Cancer / X-w Qiao, J. Jiang, X. Pang [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1721. - DOI: 10.3389/fimmu.2020.01721.
108. Effects of tobacco smoking on the tumor immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma / J.V. De la Iglesia Slebos, L. Martin-Gomez [et al.] // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. - № 6. – P. 1474–85. - DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1769.
109. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies / J. Hu, J. Cao, W. Topatana [et al.] // J Hematol Oncol 14. – 2021. – Vol. 157. - <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01169-0>.
110. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma / P. Ernoux-Neufcoeur, M. Arafa, C. Decaestecker [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. - 2011 Jan. – Vol. 137. - № 1. – P. 173-81. - DOI: 10.1007/s00432-010-0871-2.
111. Evaluating the prognostic significance of p53 and TP53 mutations in HPV-negative hypopharyngeal carcinoma patients: a 5-year follow-up retrospective study / Q. Huang, F. Li, M. Ji [et al.] // BMC Cancer. - 2023 Apr 6. – Vol. 23. - № 1. – P. 324. - DOI: 10.1186/s12885-023-10775-9.

112. Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma / A. R. Gadbail, S. C. Sarode, M. S. Chaudhary [et al.] // *J Appl Oral Sci.* - 2021 Mar 1. – Vol. 29. – P. 20200751. - DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0751.
113. Analysis of the Ki-67 Proliferation Index in Relation to Tumor, Node, and Metastasis (TNM) Stage in Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma / Sr. K. Sathish, P. Jagjit, B. Shreekant [et al.] // *Cureus.* - 2024 Jul 3. – Vol. 16. - № 7. – P. 63751. - DOI: 10.7759/cureus.63751.
114. Стукань, А. И. Клиническая значимость P16-позитивного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орофарингеальной плоскоклеточной карциномой / А. И. Стукань, В. А. Порханов, В. Н. Бодня // *Сибирский онкологический журнал.* – 2020. - Т. 19. - №2. - С. 41–48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48.
115. Экспрессия PD-L1 и p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки в зависимости от статуса вируса папилломы человека / Д. Ш. Полатова, А. Ю. Мадаминов, А. В. Савкин [и др.] // *Опухоли головы и шеи.* - 2022. - Т. 12. - №2. - С. 44–56. - DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-44-56.
116. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists / J. S. Lewis, B. Beadle, J. A. Bishop [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2018. – Vol. 142. - № 5. – P. 559-97. - DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
117. The Role of Biomarkers in HPV-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Towards Precision Medicine / A. Krsek, L. Baticic, V. Sotosek [et al.] // *Diagnostics.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1448. - <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131448>
118. Navigating therapeutic strategies: HPV classification in head and neck cancer / H. Tabatabaeian, Y. Bai, R. Huang [et al.] // *Br J Cancer.* – 2024. – Vol. 131. – P. 220–230. - <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02655-1>.
119. Strategies for Anticancer Treatment in p53-Mutated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma / B.-H. Cai, C.-C. Chen, Y.-T. Sung [et al.] // *Biomedicines.* – 2025. – Vol. 13, - P. 1165. - <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051165>.

120. Prediction of the Ki-67 expression level in head and neck squamous cell carcinoma with machine learning-based multiparametric MRI radiomics: a multicenter study / W. Chen, G. Lin, Y. Chen [et al.] // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 418. - <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12026-x>.

121. Induction chemotherapy in locally advanced T4b oral cavity squamous cell cancers: A regional cancer center experience / A. H. Rudresha, T. Chaudhuri, K. C. Lakshmaiah [et al.] // Indian J Cancer. - 2017 Jan-Mar. – Vol. 54. - № 1. – P. 35-38. - DOI: 10.4103/ijc.IJC_131_17. PMID: 29199659.

122. Prognostic role of PD-L1 expression in head and neck squamous cell carcinoma: An institutional experience from India / P. S. Kala, N. Thapliyal, B. Pant [et al.] // Pathol Res Pract. - 2024 Feb. – Vol. 254. – P. 155133. - DOI: 10.1016/j.prp.2024.155133.

123. Desmoglein 1 and 3 as potential markers of occult lymph node metastasis in oral cancer / Y. Pavan Kumar, A. Muthukrishnan, V. M. Bellala [et al.] // Oral Maxillofac Pathol. - 2025 Apr-Jun. – Vol. 29. - № 2. – P. 228-235. - DOI: 10.4103/jomfp.jomfp.

124. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Д. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. - илл. – 262с.

125. Видео-ассистированная и микрохирургическая резекция с двойным контрастированием при раке ротоглотки / И. В. Решетов, Н. С. Сукорцева, И. В. Пономарев [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2025. - Т. 15. - № 3. - С. 59-64. - <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-59-64>.

126. Клинико-морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки / С. И. Самойлова, Щ. Сюй, И. В. Решетов [и др.] // 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. - <https://doi.org/10.25792/HN.2025.13.3.9-19>.

127. Клинико-морфологическая классификация плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки на основе фено-генотипических предикторов / С. И.

Самойлова, Н. С. Сукорцева, О. В. Самойлова [и др.] // 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. - <https://doi.org/10.25792/HN.2024.12.2.47-55>.

128. 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 [и др.] // 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. - <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.2.31-37>.

129. Перспективы применения и клиническая значимость морфологических предикторов и молекулярных биомаркеров плоскоклеточного рака языка / Сьюй Щицзюнь, С. И. Самойлова, И. В. Решетов [и др.] // 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.

130. Прогностическая значимость исследований CD44 и СК19 при плоскоклеточном раке головы и шеи / Ю. Хань, С. И. Самойлова, И. В. Решетов. [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. - 2026. – Т. 7, - №1, - С. 95-110. - <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2026-7-1-7>.

131. Роботасситированная резекция ротоглотки / И. В. Решетов, Н. С. Сукорцева, Д. С. Святославов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83. - № 5. - С. 36-39. - <https://doi.org/10.17116/otorino20188305136>.

132. Патент № RU 2 857 938 С1 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 ТРФ с лимфаденэктомией: № 2025122286: заявл. 12.08.2025: опубл. 13.03.2026 / Самойлова С. И., Решетов И. В., Сукорцева Н. С. [и др.]. - <https://patents.google.com/patent/RU2857938C1/ru?q=RU+2857938>.