

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 1.5.22 Cell Biology, 3.3.3. Pathological physiology /

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.22 Клеточная биология, 3.3.3. Патологическая физиология

Clinical and morphogenetic classification of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx

S.I. Samoylova¹, Xu Shijun¹, I.V. Reshetov^{1,2}, Han Yuyao¹, D.N. Davidyuk¹, P.T. Nvodo¹, N.S. Sukortseva¹, T.A. Demura¹, M.I. Didenko¹, O.V. Samoylova¹

¹University Clinical Hospital No.1, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Svetlana Ivanovna Samoylova – e-mail: samoylova_s_i_1@staff.sechenov.ru

Клинико-морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки

С.И. Самойлова¹, Сюй Шижунь¹, И.В. Решетов^{1,2}, Хан Юйяо¹, Д.Н. Давидюк¹, П.Т. Нводо¹, Н.С. Сукорцева¹, Т.А. Демура¹, М.И. Диденко¹, О.В. Самойлова¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Москва, Россия

²Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России», Москва, Россия

Контакты: Самойлова Светлана Ивановна – e-mail: samoylova_s_i_1@staff.sechenov.ru

口腔与口咽鳞状细胞癌的临床与形态发生学分类

S.I. Samoylova¹, Xu Shijun¹, I.V. Reshetov^{1,2}, Han Yuyao¹, D.N. Davidyuk¹, P.T. Nvodo¹, N.S. Sukortseva¹, T.A. Demura¹, M.I. Didenko¹, O.V. Samoylova¹

¹俄罗斯联邦卫生部塞切诺夫第一莫斯科国立医科大学 L.L. Levshin 命名簇肿瘤学研究所第一大学临床医院, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦医学与生物学署联邦国家预算机构研究生教育学院肿瘤与修复重建整形外科系, 莫斯科, 俄罗斯

联系方式: Svetlana Ivanovna Samoylova – 邮箱: samoylova_s_i_1@staff.sechenov.ru

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) is a biologically heterogeneous disease in which the anatomical location and stage of the disease do not always correlate with the actual prognostic and clinical behavior of the tumor. The results of translational studies, including TCGA and high-throughput transcriptome analysis, demonstrate differences between the mechanisms of carcinogenesis associated with HPV infection and TP53 gene mutations. In the present study, a clinically applicable surrogate classification of HPV-related squamous cell carcinoma was developed based on immunohistochemical expression of p16, p53, and PD-L1 proteins, with eight molecular subtypes identified that reflect key genetic events and features of the immune microenvironment. Each subtype is characterized by unique clinical and morphological features, as well as significantly distinct overall and recurrence-free survival rates. The proposed classification allows patients to be stratified into prognostic risk groups and serves as a basis for personalized therapy selection, including chemoradiotherapy, immunotherapy, modification of adjuvant treatment strategies, and minimally invasive surgical approaches. Thus, immunohistochemical identification of surrogate subtypes of SCCHN is an accessible and clinically significant tool for optimizing cancer care and predicting disease outcomes.

Keywords: squamous cell carcinoma, oropharyngeal carcinoma, surrogate classification, p16, p53, PD-L1, pathological tumor regression grade

Conflict of interest. The authors declare that the study was conducted without any commercial or financial relationships that could be considered a potential conflict of interest.

Funding. The study received no funding.

For citation: Samoylova S.I., Shijun Xu, Reshetov I.V., Yuyao Han, Davidyuk D.N., Nvodo P.T., Sukortseva N.S., Demura T.A., Didenko M.I., Samoylova O.V. Clinical and morphogenetic classification of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(3):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.9-19

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

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) представляет собой биологически гетерогенное заболевание, в рамках которого анатомическая локализация и стадия опухолевого процесса не всегда отражают истинное прогностическое и клиническое поведение опухоли. Результаты трансляционных исследований, включая TCGA и высокопроизводительный транскриптомный анализ, демонстрируют различия в механизмах канцерогенеза, связанных с ВПЧ-инфекцией и мутациями гена TP53. В представленном исследовании разработана клинически применимая суррогатная классификация ПРГШ, основанная на иммуногистохимической экспрессии белков p16, p53 и PD-L1, с выделением восьми молекулярных подтипов, отражающих ключевые генетические события и особенности иммунного микроокружения. Каждый из подтипов характеризуется уникальными клинико-морфологическими признаками, а также достоверными различиями в общей и безрецидивной выживаемости. Предложенная классификация позволяет стратифицировать пациентов по прогностическим группам риска и служит основанием для персонализированного подбора терапии, включая химиолучевое лечение, иммунотерапию, модификацию адъювантной тактики и минимально инвазивные хирургические подходы. Таким образом, иммуногистохимическая идентификация суррогатных подтипов ПРГШ представляет собой доступный и клинически значимый инструмент для оптимизации онкологической помощи и прогнозирования исходов заболевания.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, орофарингеальная карцинома, суррогатная классификация, p16, p53, PD-L1, лечебный патоморфоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Самойлова С.И., Шицзюнь Сюй, Решетов И.В., Юйяо Хан, Давидюк Д.Н., Нводо П.Т., Сукорцева Н.С., Демура Т.А., Диденко М.И., Самойлова О.В. Клинико-морфогенетическая классификация плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2025;13(3):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.9-19

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

头颈部鳞状细胞癌 (SCCHN) 是一种生物学上异质性的疾病, 其中解剖部位与疾病分期并不总是与肿瘤的实际预后与临床行为相一致。包括 TCGA 与高通量转录组分析在内的转化研究结果显示, 与 HPV 感染相关的致癌机制与 TP53 基因突变相关的致癌机制之间存在差异。在本研究中, 基于 p16、p53 与 PD-L1 蛋白的免疫组织化学表达, 建立了一种具有临床适用性的 HPV 相关鳞状细胞癌替代分类, 识别出八种分子亚型, 这些亚型反映了关键的遗传事件与免疫微环境特征。每一种亚型都具有独特的临床与形态学特征, 以及显著不同的总生存与无复发生存率。所提出的分类可将患者分层至预后风险组, 并作为个体化治疗选择的基础, 包括放化疗、免疫治疗、辅助治疗策略的调整以及微创手术路径。因此, 对 SCCHN 的替代亚型进行免疫组化识别, 是优化肿瘤诊治与预测疾病结局的一种可及且具有临床意义的工具。

关键词: 鳞状细胞癌, 口咽癌, 替代分类, p16, p53, PD L1, 病理性肿瘤退变分级

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究由作者团队资助。

引用格式: Samoylova S.I., Shijun Xu, Reshetov I.V., Yuyao Han, Davidyuk D.N., Nvodo P.T., Sukortseva N.S., Demura T.A., Didenko M.I., Samoylova O.V. Clinical and morphogenetic classification of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(3):9–19

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.9-19

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

Плоскоклеточный рак (ПКР) головы и шеи занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей, ежегодно выявляется свыше 1 млн новых случаев [1]. Как правило, канцерогенез ПКР происходит поэтапно и требует длительного времени, охватывая десятилетия. Процесс канцерогенеза инициирован хроническим воспалением и сопровождается эпигенетическими нарушениями в многослойном эпителии, что способствует трансформации дисплазии в рак. Долгое время основными причинами развития опухолей головы и шеи считались курение и злоупотребление алкоголем.

С начала 1980-х гг. прошлого столетия начали появляться научные данные о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе ПКР, в частности опухолей гортани [2]. За последние годы частота ВПЧ-ассоциированных форм ПКР увеличилась. ВПЧ-позитивные опухоли ротоглотки составляют 48,1% всех случаев, однако эта доля варьируется в зависимости от региона. Наибольшая распространенность зарегистрирована в Северной Америке – 72,6% [3]. В исследовании A. Chaturvedi (2011) было высказано предположение, что к 2030 г. половина всех случаев рака головы и шеи будет обусловлена инфекцией ВПЧ [4]. Международное агентство по изучению рака официально признало ВПЧ канцерогенным фактором при раке ротоглотки, с выделением это варианта опухоли в отдельную нозологическую единицу [5]. Наиболее часто выявляется ВПЧ 16 типа [6, 7], частота которого достигает 63% [3]. Ключевые молекулярно-генетические изменения при ПКР были впервые систематизированы в исследовании TCGA (Атлас геномов рака) в 2015 г., где пациентов классифицировали по ВПЧ-статусу: ВПЧ-позитивные и ВПЧ-негативные опухоли [6]. Каждая из групп характеризовалась своим набором генетических повреждений. У ВПЧ-негативных опухолей наиболее часто выявлялись мутации гена TP53 (супрессора опухолевого роста), инактивация CDKN2A и активация сигнального каскада рецепторов EGFR/HER [6, 7]. Мутации TP53, возникающие на ранних этапах опухолевого процесса, способствуют формированию инвазивного фенотипа. Таким образом, присутствие мутантного p53 может служить предиктором неблагоприятного течения болезни и ускоренного метастазирования. Высокая специфичность аномального p53-фенотипа позволяет рассматривать его как прогностический маркер агрессивного поведения ПКР головы и шеи [8, 9].

В свою очередь генетический профиль ВПЧ-позитивных карцином редко содержал мутации TP53 или изменения в гене CDKN2A. В этом случае канцерогенез обусловлен встраиванием вирусной ДНК в геном хозяина, что приводит к синтезу онкобелков E6 и E7. Эти белки инактивируют регуляторы клеточного цикла – белки p53 и RB. В результате этого процесса происходит утрата контроля деления клеток, нарушается их дифференцировка, возрастает геномная нестабильность, активируется экспрессия клеточного гена CDKN2A и увеличивается уровень его белкового продукта – p16 [9]. Гиперэкспрессия p16 используется как иммуногистохимический маркер ВПЧ-положительного статуса, однако исключительно для опухолей ротоглотки [10–13].

Иммунная система играет значимую роль в формировании злокачественных опухолей. Наличие выраженной лимфоидной инфильтрации (TILs) в опухоли связано с благоприятным прогнозом, напротив, карциномы с минимальной или отсутствующей лимфоидной инфильтрацией, т.н. «холодные опухоли»,

отличаются отсутствием адекватного противоопухолевого ответа: нарушенной активацией Т-клеток либо сниженной способностью иммунных клеток проникать в опухоль [14]. В работе M. Budhwani (2021) было установлено, что при ПКР головы и шеи наличие иммунной сигнатуры с Т-клеточными инфильтратами («горячие опухоли») служит благоприятным прогностическим фактором в отличие от опухолей, не имеющих таких признаков («холодные опухоли») [15]. Иммунное микроокружение ВПЧ-позитивного ПКР головы и шеи характеризуется активацией CD8+ Т-клеток, повышенной экспрессией молекул иммунного ответа, таких как CTLA-4, Treg-клетки и белок PD-L1, по сравнению с опухолями без ВПЧ-инфекции [16].

Наилучшие показатели эффективности иммунотерапии продемонстрированы у пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями, имеющими высокую экспрессию PD-L1. Так, в клиническом исследовании CheckMate 141 применение ниволумаба у больных ВПЧ-позитивными, PD-L1-экспрессирующими плоскоклеточными опухолями дало лучшие результаты выживаемости: общая выживаемость (ОВ) составила наибольшее значение (отношение рисков – OR=0,39; 95% доверительный интервал – ДИ 0,18–0,81) [17]. Согласно мета-анализу, объединившему данные 11 клинических исследований с участием 1860 пациентов, применение иммунотерапии у больных ВПЧ-положительным раком головы и шеи привело почти к двукратному увеличению ОВ по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательными опухолями (11,5 месяца против 6,3 месяца) [18].

Биологическая гетерогенность ПКР головы и шеи, связанная с анатомической локализацией и особенностями иммунного микроокружения опухоли, послужила основой для создания множества классификационных подходов, основанных на анализе экспрессии генов, профилировании числа копий и определении ВПЧ-статуса [6, 7, 19].

В нашем исследовании представляем вариант классификации ПКР в зависимости от специфических молекулярных профилей, особенностей иммунного ответа, морфологических предикторов с учетом анатомической локализации опухолевого процесса с выделением суррогатных подтипов. Такая стратификация позволит более точно подходить к выбору индивидуальной тактики лечения у пациентов с ПКР головы и шеи.

Цель исследования – изучение особенностей молекулярного паттерна ПКР языка и ротоглотки с формированием предиктивной суррогатной классификации ПКР.

Материал и методы

В исследование были включены образцы опухоли от 214 пациентов с ПКР языка (n=101) и ротоглотки (n=113). Все пациенты прошли 3 курса индукционной химиотерапии (ХТ) по протоколу TPF (доцетаксел (75 мг/м²), цисплатин (75 мг/м²) и 5-фторурацил (1000 мг/м²) в режиме непрерывной инфузии в течение 96 часов, с последующей резекцией опухоли с лимфаденэктомией. Пациенты были стратифицированы по полу, возрасту, стадии и локализации опухоли.

В биоптатах первичных биопсий и операционного материала устанавливали гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки (G) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей головы и шеи [5]. Для иммуногистохимического анализа использовали антитела к p16, p53 (DO-7) и PD-L1 (22C3). Интерпретация экспрессии белка p16 проводилась в соответствии с рекомендациями CAP (College of American Pathologists) [20]. Для определения экспрессии p53

применяли моноклональные антитела клона DO-7, способные обнаруживать мутантные формы p53. Мутационный тип (абerrантная экспрессия) определяли при наличии интенсивного ядерного окрашивания $\geq 50\%$ опухолевых клеток или полном отсутствии сигнала («нулевой» иммунофенотип). При очаговом или умеренном ядерном окрашивании p53 считался диким типом (WT) [21]. Оценку PD-L1 (22C3) проводили по методу комбинированного положительного индекса (CPS – Combined Positive Score). В зависимости от значения CPS пациенты были разделены на 3 группы: отрицательная экспрессия (CPS<1), умеренная ($1 \leq \text{CPS} < 20$) и высокая (CPS ≥ 20). Эффективность ХТ оценивали по степени лечебного патоморфоза, используя модифицированную классификацию Е.Ф. Лушников и методу S. Chitose и соавт., с количественным учетом остаточной опухолевой клеточности [22, 23].

Статистический анализ выполнен в программе StatTech v.4.8.5. Для проверки нормальности использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Данные описаны как Me (Q1–Q3) или в абсолютных/процентных значениях. 95% ДИ рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона. Для сравнения долей применяли χ^2 -критерий Пирсона. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведены общие характеристики всей выборки (n=214). Основную долю пациентов составили мужчины (n=152), средний возраст – 58 лет.

В зависимости от варианта экспрессии белков p16 и p53, демонстрирующих повреждение кодирующих их генов TP53 и CDKN2A, а также и уровня PD-L1, а также с учетом анатомической локализации опухоли сформирована суррогатная классификация ПКР головы и шеи:

1. ВПЧ ассоциированный:

1а ВПЧ ассоциированный (p16+, p53 (wt), PD-L1-);
1b ВПЧ ассоциированный (p16 +, p53 мут, PD-L1-).

2. Иммуногенный:

2а Иммуногенный (p16-, PD-L1+, p53 (wt));
2b Иммуногенный (p16-, PD-L1+, p53 (мут)).

3. Дважды позитивный:

3а Дважды позитивный (p16 +, PD-L1+, p53 (wt));
3b Дважды позитивный (p16 + PD-L1+, p53 (мут)).

4. Дважды негативный:

4а Дважды негативный (p16-, PD-L1-, p53 (wt));
4b Дважды негативный 4b (p16-, PD-L1-, p53 (мут)).

Вирус-ассоциированный суррогатный тип ПКР (1а и 1b) характерен для орофарингеальных карцином: подтип 1а у 2 (1,8%) пациентов, подтип 1b – у 6 (5,3%) пациентов. Эти опухоли характеризовались негативной экспрессией PD-L1 и вариабельным статусом p53 с сохранной (подтип 1а) либо аномальной экспрессией (подтип 1b). Иммуногенный типы (2а и 2b) наиболее часто встречались при опухолях языка: по 36 (35,6%) пациентов с подтипами 2а и 2b. При этом в миндалинах этот тип встречался значительно реже — 2а: 5 (4,4%) пациентов, 2b: 20 (17,7%) пациентов. Эти подтипы также демонстрировали различия по экспрессии белка p53, отражающие степень повреждения гена TP53. Дважды позитивный типы (3а и 3b) плоскоклеточных карцином специфичны для рака ротоглотки: 3а подтип имелся у 37 (32,7%) пациентов, 3b – у 27 (23,9%) пациентов. Для этого типа характерна умеренная и высокая экспрессия PD-L1, а также вариабельная экспрессия p53: сохранная (подтип 3а) или аномальная (подтип 3b). Дважды негативный тип (4а и 4b) плоскоклеточных карцином наблюдался как при раке языка, так и ротоглотки. Причем подтип 4а встречался одинаково часто: 3 (3,0%) случая при раке языка и 4 (3,5%) случая при раке миндалины. Подтип 4b в нашем исследовании составил одну из самых многочисленных групп, более специфичен для рака языка; в этой группе соотношение пациентов с раком языка и ротоглотки составило 2:1 (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ПКР языка и ротоглотки
Table 1. Clinical and morphogenetic characteristics of the patient population with tongue and oropharyngeal cancer

Параметры <i>Parameter</i>	Категории <i>Category</i>		n (%)	95% ДИ <i>95% CI</i>
Пол <i>Gender</i>	Жен	<i>Female</i>	62 (28,6)	22,7–35,2
	Муж	<i>Male</i>	152 (71,4)	64,8–77,3
Локализация <i>Location</i>	Язык	<i>Tongue</i>	101 (47,2)	40,4–54,1
	Миндалина	<i>Tonsil</i>	113 (52,8)	45,9–59,6
Лечебный патоморфоз в опухоли <i>Pathological tumor regression grade</i>	1 ст.	<i>G1</i>	31 (14,5)	10,1–19,9
	2 ст.	<i>G2</i>	68 (31,8)	25,6–38,5
	3 ст.	<i>G3</i>	55 (25,7)	20,0–32,1
	4 ст.	<i>G4</i>	60 (28,0)	22,1–34,6
Суррогатный подтип <i>Surrogate subtype</i>	1а ВПЧ ассоциированный	<i>1a HPV associated</i>	2 (0,9)	0,1–3,3
	1b ВПЧ ассоциированный	<i>1b HPV associated</i>	6 (2,8)	1,0–6,0
	2а иммуногенный	<i>2a immunogenic</i>	41 (19,2)	14,1–25,1
	2b иммуногенный	<i>2b immunogenic</i>	56 (26,2)	20,4–32,6
	3а дважды позитивный	<i>3a double positive</i>	37 (17,3)	12,5–23,0
	3b дважды позитивный	<i>3b double positive</i>	27 (12,6)	8,5–17,8
	4а дважды негативный	<i>4a double negative</i>	7 (3,3)	1,3–6,6
	4b дважды негативный	<i>4b double negative</i>	38 (17,8)	12,9–23,5
Исход <i>Outcome</i>	Жив	<i>Alive</i>	154 (72,0)	65,4–77,9
	Умер	<i>Lethal</i>	60 (28,0)	22,1–34,6
Рецидив <i>Relapsed</i>	Нет	<i>No</i>	93 (43,5)	36,7–50,4
	Да	<i>Yes</i>	121 (56,5)	49,6–63,3

Таблица 2. Суррогатные подтипы ПКР головы и шеи в зависимости от локализации опухоли
Table 2. Surrogate subtypes of head and neck squamous cell carcinoma depending on tumor location

Суррогатный подтип Surrogate subtype		Локализация Location		p
		Язык Tongue	Миндалины Tonsil	
1a ВПЧ ассоциированный, n (%)	1a HPV associated, n (%)	0 (0,0)	2 (1,8)	<0,001*
1b ВПЧ ассоциированный, n (%)	1b HPV associated, n (%)	0 (0,0)	6 (5,3)	
2a иммуногенный, n (%)	2a immunogenic, n (%)	36 (35,6)	5 (4,4)	
2b иммуногенный, n (%)	2b immunogenic, n (%)	36 (35,6)	20 (17,7)	
3a дважды позитивный, n (%)	3a double positive, n (%)	0 (0,0)	37 (32,7)	
3b дважды позитивный, n (%)	3b double positive, n (%)	0 (0,0)	27 (23,9)	
4a дважды негативный, n (%)	4a double negative, n (%)	3 (3,0)	4 (3,5)	
4b дважды негативный, n (%)	4b double negative, n (%)	26 (25,7)	12 (10,6)	

Эффективность индукционной ХТ оценивалась по степени морфологических изменений, отражающих лечебный патоморфоз опухоли. Наиболее выраженный эффект лечения (полный регресс опухоли, 4 ст. лечебного патоморфоза) зарегистрирован у пациентов с дважды позитивным раком, подтипом 3а – полный патоморфоз выявлен у 81,1% больных, что делает эту группу лидером по результативности индукционной ХТ. При подтипе 3b (с аномальной экспрессией p53) полный регресс опухоли достигнут только у 37% пациентов; почти половина пациентов (48,1%) достигли выраженного, но неполного ответа (3 ст.), что также свидетельствует о хорошей чувствительности опухоли к лечению. Полный лечебный патоморфоз (4 ст.) редко встречался при подтипах 2а (29,3%) и особенно 2b (10,7%). Подтипы 2а и 2b характеризовались преобладанием 3 ст., что говорит о частичном эффекте лечения. При этом минимальный ответ (1–2 ст.) чаще встречался в подтипах 2b (12,5 и 51,8%). Пациенты с вирус-ассоциированными подтипами 1а и 1b продемонстрировали полярные результаты: у половины пациентов с подтипом 1а отмечен выраженный патоморфоз (3 ст.), а у 50% с подтипом 1b – умеренный (2 ст.), что, вероятно, связано с малочисленностью данной группы. Наименьший эффект от индукционной ХТ получен в группе дважды негативного рака: подтип 4а характеризовался отсутствием выраженного и полного ответа на терапию. У подавляющего большинства пациентов (85,7%) наблюдался умеренный лечебный патомор-

фоз (2 ст.). При этом ни один из пациентов не достиг 3 или 4 ст., что свидетельствует о низкой чувствительности опухолей данного подтипа к индукционной ХТ. Подтип 4b демонстрирует еще более неблагоприятный профиль: половина пациентов (50,0%) показали минимальный ответ на лечение (1 ст.), еще 42,1% – умеренный (2 ст.), и только единичные пациенты (5,3%) достигли 3 ст. или полного патоморфоза (2,6%). Обе подгруппы – 4а и 4b, относятся к наименее чувствительным к индукционной ХТ суррогатным подтипам. Статистически значимые различия между подтипами подтверждают низкую эффективность терапии в этих группах. Таким образом, дважды позитивный и иммуногенный типы (2а) показали эффективность ХТ, тогда как дважды негативный и иммуногенный, 2b имелся ограниченный терапевтический эффект (табл. 3).

Табл. 4, 5 демонстрируют связь между исходом заболевания и степенью лечебного патоморфоза у пациентов с плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотке после индукционной ХТ. Для оценки силы связи использован коэффициент V Крамера, который составил 0,51, что указывает на относительно сильную зависимость между выраженностью морфологического ответа опухоли на терапию и клиническим исходом заболевания. Полученные данные демонстрируют, что выраженность лечебного патоморфоза является значимым прогностическим маркером. Пациенты с лечебным патоморфозом 3–4 ст. чаще оставались живыми и реже сталкивались с рецидивом или

Таблица 3. Оценка эффективности индукционной ХТ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа
Table 3. Assessment of the effectiveness of induction chemotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx depending on the surrogate subtype

Степень лечебного патоморфоза Pathological tumor regression grade	Суррогатный подтип Surrogate subtype								p
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b	
1 ст., n (%) G1, n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (2,4)	7 (12,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	1 (14,3)	19 (50,0)	p1a-3a=0,001 p1b-3a=0,001 p2a-2b=0,020 p2a-3a<0,001 p2a-4a=0,026 p2a-4b<0,001 p2b-3a<0,001 p2b-3b=0,005 p2b-4b=0,005 p3a-3b=0,006 p3a-4a<0,001 p3a-4b<0,001 p3b-4a=0,005 p3b-4b<0,001
2 ст., n (%) G2, n (%)	1 (50,0)	3 (50,0)	9 (22,0)	29 (51,8)	0 (0,0)	4 (14,8)	6 (85,7)	16 (42,1)	
3 ст., n (%) G3, n (%)	1 (50,0)	1 (16,7)	19 (46,3)	14 (25,0)	5 (13,5)	13 (48,1)	0 (0,0)	2 (5,3)	
4 ст., n (%) G4, n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	12 (29,3)	6 (10,7)	30 (81,1)	10 (37,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	

Таблица 4. Зависимость между исходом и степенью лечебного патоморфоза после индукционной ХТ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа
 Table 4. Relationship between outcome and pathological tumor regression grade after induction chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx, depending on surrogate subtype

Степень лечебного патоморфоза Pathological tumor regression grade		Исход заболевания Disease outcome		p
		Жив Alive	Смерть Lethal	
1 ст., п (%)	G1, n (%)	8 (5,2)	23 (38,3)	<0,001*
2 ст., п (%)	G2, n (%)	41 (26,6)	27 (45,0)	
3 ст., п (%)	G3, n (%)	49 (31,8)	6 (10,0)	
4 ст., п (%)	G4, n (%)	56 (36,4)	4 (6,7)	

Таблица 5. Зависимость между рецидивом и степенью лечебного патоморфоза после индукционной ХТ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа
 Table 5. Relationship between relapse rate and pathological tumor regression grade after induction chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx, depending on surrogate subtype

Степень лечебного патоморфоза Pathological tumor regression grade		Рецидив Relapse		p
		Нет No	Да Yes	
1 ст., п (%)	G1, n (%)	4 (4,3)	27 (22,3)	<0,001*
2 ст., п (%)	G2, n (%)	18 (19,4)	50 (41,3)	
3 ст., п (%)	G3, n (%)	25 (26,9)	30 (24,8)	
4 ст., п (%)	G4, n (%)	46 (49,5)	14 (11,6)	

смертью. В то же время при низкой степени патоморфоза (1–2 ст.) исход чаще был неблагоприятным. Таким образом, степень морфологического ответа опухоли на индукционную ХТ может служить важным критерием для стратификации пациентов по прогнозу и последующей терапии.

Выполнен анализ данных 5-летней ОВ в зависимости от суррогатного подтипа плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки. Период наблюдения за пациентами составил 60 месяцев. За этот срок летальный исход был зарегистрирован у 28% больных ПКР полости рта и ротоглотки. Наилучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с подтипами 2a, 3a и 1b, которые ассоциированы с дикой экспрессией белка p53. В этих группах смертность составила 3–11%. У пациентов с подтипами 2b и 3b, с aberrантной экспрессией p53, летальность составила 15–20%. Наихудший прогноз отмечен в группе с дважды негативным подтипом 4b, здесь смертность достигла 80%. Суррогатный подтип опухоли и статус экспрессии белка p53 оказывают значимое влияние на ОВ: наиболее благоприятный

прогноз характерен для вирус-ассоциированных, иммуногенных и дважды позитивных карцином с дикой экспрессией p53, наихудший – для дважды негативных опухолей с мутированным p53 (табл. 6).

ОВ пациентов с плоскоклеточными карциномами полости рта и ротоглотки существенно различалась в зависимости от суррогатного подтипа опухоли ($p < 0,001$). Вирус-ассоциированные подтипы 1a и 1b показали сравнительно благоприятную выживаемость, несмотря на малый размер групп. Особенно выраженный потенциал отмечен при сохранной экспрессии p53 (1a), тогда как при аномальной экспрессии (1b) медиана выживаемости остается стабильной – 36 месяцев. Наилучшие результаты выживаемости отмечены в группе с иммуногенным подтипом 2a, где медиана составила 60 месяцев, а интерквартильный размах – 36–60 месяцев. Это подтверждает высокий потенциал данной группы к длительному контролю заболевания. При этом подтип 2b статистически значимо уступал по выживаемости подтипу 2a ($p = 0,011$), что подчеркивает неблагоприятную роль мутации

Таблица 6. Оценка ОВ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа
 Table 6. Assessment of the OS in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx depending on the surrogate subtype

Суррогатный подтип Surrogate subtype		Исход заболевания Disease outcome		p
		Жив Alive	Смерть Lethal	
1a ВПЧ ассоциированный, п (%)	1a HPV associated, n (%)	1 (0,6)	1 (1,7)	<0,001*
1b ВПЧ ассоциированный, п (%)	1b HPV associated, n (%)	5 (3,2)	1 (1,7)	
2a иммуногенный, п (%)	2a immunogenic, n (%)	39 (25,3)	2 (3,3)	
2b иммуногенный, п (%)	2b immunogenic, n (%)	43 (27,9)	13 (21,7)	
3a дважды позитивный, п (%)	3a double positive, n (%)	33 (21,4)	4 (6,7)	
3b дважды позитивный, п (%)	3b double positive, n (%)	23 (14,9)	4 (6,7)	
4a дважды негативный, п (%)	4a double negative, n (%)	2 (1,3)	5 (8,3)	
4b дважды негативный, п (%)	4b double negative, n (%)	8 (5,2)	30 (50,0)	

Таблица 7. Медиана ОВ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа (Me и Q1 – Q3)
Table 7. Median OS of the patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx depending on the surrogate subtype (Me and Q1 – Q3)

Суррогатный подтип Surrogate subtype		ОВ OS			p
		Me	Q1–Q3	n	
1a ВПЧ ассоциированный, n (%)	1a HPV associated, n (%)	42,0	33,0–51,0	2	<0,001* p2b–2a=0,011 p4a–2a<0,001 p4b–2a<0,001 p4b–2b<0,001 p4a–3a=0,033 p4b–3a<0,001 p4b–3b=0,003
1b ВПЧ ассоциированный, n (%)	1b HPV associated, n (%)	36,0	30,0–36,0	6	
2a иммуногенный, n (%)	2a immunogenic, n (%)	60,0	36,0–60,0	41	
2b иммуногенный, n (%)	2b immunogenic, n (%)	36,0	36,0–36,0	56	
3a дважды позитивный, n (%)	3a double positive, n (%)	36,0	36,0–60,0	37	
3b дважды позитивный, n (%)	3b double positive, n (%)	36,0	36,0–36,0	27	
4a дважды негативный, n (%)	4a double negative, n (%)	22,0	11,0–34,5	7	
4b дважды негативный, n (%)	4b double negative, n (%)	24,0	12,0–36,0	38	

p53 даже при наличии иммунного фенотипа опухоли. Медиана выживаемости 36 месяца была зарегистрирована у пациентов с дважды позитивным раком. Однако внутри этой группы есть различия: подтипы 3a (сохранная экспрессия p53) и 3b (аномальная экспрессия p53) имели одинаковые значения медианы выживаемости, но по межквартильным размахам достигал 36–60 месяцев в группе с сохранной экспрессией p53. Наиболее неблагоприятные значения выживаемости зафиксированы в группе дважды негативного рака. У пациентов с подтипом 4a медиана ОВ составила 22 месяца (Q1–Q3: 11–34,5 месяца), а в подтипе 4b – 24 месяца (Q1–Q3: 12–36 месяцев). Таким образом, наилучшая ОВ отмечается у пациентов с иммуногенными опухолями с дикой экспрессией p53, а наихудшая – у пациентов с дважды негативными опухолями, особенно с мутированным профилем p53. Эти данные подчеркивают клиническую значимость молекулярной стратификации опухолей при прогнозировании течения заболевания (табл. 7).

Также был проведен анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) при различных суррогатных подтипах. Рецидив опухоли был зарегистрирован у половины пациентов с ПКР полости рта и ротоглотки, однако частота рецидивов существенно различалась в зависимости от суррогатного подтипа опухоли. В группе пациентов с вирус-ассоциированными опухолями рецидив возник у 75% пациентов. Наличие aberrантной экспрессии p53 существенно ухудшало прогноз: в подтипе 1b БРВ составила 67%. При иммуногенном 2a (дикий тип p53): БРВ – 78% (32 из 41 пациента), рецидив возник у 22%. Это одна из

лучших подгрупп с высоким уровнем контроля заболевания. В подтипе 2b показатели БРВ снизились в 2,5 раза, до 30%; рецидив возник у 70% пациентов. Такая же закономерность прослеживается при дважды позитивном раке: при подтипе 3a БРВ составила 81%; при aberrантной экспрессии p53 БРВ снизилась в 4 раза, и составила 19%. Наихудшие показатели БРВ были зарегистрированы у пациентов с дважды негативными подтипами опухоли. В подтипе 4b (мутированный p53) БРВ составила лишь 11%, что подчеркивает неблагоприятный биологический профиль этих опухолей. В подтипе 4a (с сохранной экспрессией p53) этот показатель составил около 29%. Наличие aberrантной экспрессии p53 во всех суррогатных подтипах существенно снижало БРВ; а комбинация вирусной и иммунной активности в сочетании с дикой экспрессией p53 демонстрировало высокую БРВ (табл. 8).

Обсуждение

Несмотря на то, что около 90% злокачественных новообразований головы и шеи представлены ПКР, клиническое течение заболевания остается крайне вариabельным. Оно зависит не только от анатомической локализации и распространенности опухоли. В классификациях ВОЗ (4–5-й редакций) и системе TNM (8-й пересмотр) ПКР ротоглотки рассматривается как 2 различных клинических подтипа – ВПЧ-позитивный и ВПЧ-негативный. Эти различия обусловлены особенностями вирусного канцерогенеза, нарушениями регуляции клеточного цикла

Таблица 8. Оценка БРВ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа
Table 8. Assessment of PFS in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx depending on the surrogate subtype

Суррогатный подтип Surrogate subtype		Рецидив Relapse		p
		Нет No	Да Yes	
1a ВПЧ ассоциированный, n (%)	1a HPV associated, n (%)	1 (1,1)	1 (0,8)	<0,001*
1b ВПЧ ассоциированный, n (%)	1b HPV associated, n (%)	2 (2,2)	4 (3,3)	
2a иммуногенный, n (%)	2a immunogenic, n (%)	32 (34,4)	9 (7,4)	
2b иммуногенный, n (%)	2b immunogenic, n (%)	17 (18,3)	39 (32,2)	
3a дважды позитивный, n (%)	3a double positive, n (%)	30 (32,3)	7 (5,8)	
3b дважды позитивный, n (%)	3b double positive, n (%)	5 (5,4)	22 (18,2)	
4a дважды негативный, n (%)	4a double negative, n (%)	2 (2,2)	5 (4,1)	
4b дважды негативный, n (%)	4b double negative, n (%)	(4,3)	(28,1)	

и связаны с биологическим и клиническим разнообразием опухолей. Однако подобный подход применим лишь к опухолям ротоглотки и не решает вопрос выбора тактики терапии для других групп больных ПРГШ.

Результаты геномного профилирования, определение отдельных предиктивных маркеров и попытки создания молекулярных классификаций на основе высокопроизводительного транскриптомного анализа известны, но их клиническое внедрение ограничено из-за сложности, затратности и длительности тестирования. В условиях текущей практики всех пациентов с ПРГШ лечат одинаково – с помощью различных комбинаций химио-, лучевой терапии и хирургии, ориентируясь лишь на стадию и локализацию опухоли, без учета ее молекулярных характеристик.

На основании результатов проведенного нами ретроспективного клиничко-морфологического анализа разработана суррогатная классификация подтипов ПРГШ, основанная на использовании иммуногистохимических маркеров. Выбор маркеров обусловлен комплексной оценкой связей между статусом p16, наличием ВПЧ-инфекции, мутационным профилем p53, уровнем экспрессии PD-L1, степенью лечебного патоморфоза после индукционной ХТ, а также особенностями клинического течения заболевания.

Гиперэкспрессия белка p16 при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании является универсальным маркером вирусного канцерогенеза при орофарингеальных карциномах. Наиболее частым молекулярным событием при ПКР является мутация гена TP53, которая выявляется примерно в 75% случаев. Аберрантный тип экспрессии p53, по данным ИГХ, ассоциирован с наличием мутации TP53 и сопровождается более агрессивным клиническим течением, снижением ОВ и БРВ. Высокая чувствительность и специфичность ИГХ как метода выявления мутаций TP53 подтверждена в ряде исследований, включая как ВПЧ-положительные, так и ВПЧ-негативные карциномы других локализаций [24, 25]. Аберрантный иммунофенотип p53 включает как гиперэкспрессию белка, так и «нулевой» тип окрашивания. Последний, предположительно, связан с деградацией мутантного p53 белком Е6 вируса HPV16 через убиквитин-зависимый путь либо с инактивирующими мутациями гена TP53, приводящими к потере белка. Считается, что такие типы ИГХ окрашивания позволяют достоверно прогнозировать наличие мутации TP53 без необходимости проведения молекулярно-генетического тестирования.

Значение иммунного микроокружения опухоли трудно переоценить. Плоскоклеточные карциномы с выраженной Т-клеточной иммунной сигнатурой («горячие опухоли») демонстрируют более благоприятный прогноз по сравнению с опухолями, лишенными такого инфильтрата («холодные опухоли») [15]. К числу «горячих» опухолей относятся ВПЧ-ассоциированные карциномы с воспалительным (мезенхимальным) типом дифференцировки, которым присуща высокая выживаемость. Это отличает их от классического ВПЧ-положительного фенотипа с кератинизацией и повышенной пролиферацией [7]. Повышенная экспрессия PD-L1 при ВПЧ-положительных опухолях ассоциирована с иммунным микроокружением, обогащенным CD8+ Т-клетками, более выраженной экспрессией иммунных регуляторов, таких как CTLA-4 и Tregs, и активным иммунным иммунофенотипом, демонстрирующим потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек [16, 26]. Иммунотерапия, направленная на блокаду иммунных контрольных точек, в настоящее время широко применяется в лечении плоскоклеточного рака головы и

шеи ПРГШ и рассматривается как альтернатива или дополнение к стандартной системной ХТ. При этом выбор терапии чаще осуществляется без учета биологических особенностей опухоли, таких как ВПЧ-статус и характеристики иммунного микроокружения. Наилучшие клинические результаты были достигнуты у пациентов с ВПЧ-положительными и PD-L1-положительными опухолями [17, 18]. Уровень экспрессии PD-L1 следует рассматривать не только как предиктор ответа на иммунотерапию, но и как прогностический маркер более благоприятного клинического течения, особенно в группе ВПЧ-ассоциированных карцином.

Результаты нашего исследования показали, что пациентов с ПКР языка и ротоглотки, можно разделить на 8 типов на основе экспрессионных характеристик белков, свидетельствующих о фундаментальных генетических нарушениях, особенностях иммунного окружения с учетом анатомической локализации опухоли. Каждый из подтипов характеризуется уникальными клиничко-морфологическими признаками, биологическим поведением, различиями в иммунном ответе и прогностической значимостью. Разработанные модели обладают высокой предсказательной ценностью.

Вирус-ассоциированный тип – это одна из самых малочисленных групп в нашем исследовании, включает 2 подтипа (1a и 1b), различающихся по статусу экспрессии белка p53: с диким типом (1a) и аберрантным иммунофенотипом (1b) при негативной экспрессии PD-L1. Эти подтипы составляют 0,9 и 2,8% соответственно и относятся к ВПЧ-положительным орофарингеальным карциномам (ICD-O 8086/3). Гистологическая картина ВПЧ-ассоциированных карцином крайне вариабельна, имеет строение неороговевающей или слабоороговевающей плоскоклеточной карциномы, исходящей из эпителия крипт с формированием долек и гнезд под покровным эпителием. Часто наблюдаются некрозы в центральных зонах опухолевых комплексов. Строма опухоли обильно инфильтрирована лимфоидными клетками, нередко проникающими внутрь опухолевых комплексов. Апоптоз и митотическая активность выражены. Покровный эпителий, как правило, сохраняет нормальное строение, без признаков дисплазии. Метастазы часто демонстрируют кистозную трансформацию. Экспрессия PD-L1 в этой группе отсутствует, это т.н. «холодные» опухоли. По данным оценки эффективности неоадьювантной ХТ, наилучшие результаты зарегистрированы в подтипе 1a. Полный патоморфологический ответ (4 ст.) наблюдался у 50% пациентов, выраженный неполный патоморфоз (3 ст.) – у 22%. При аберрантном статусе p53 (подтип 1b) также наблюдался высокий уровень полного ответа (50%), однако доля пациентов с выраженным неполным ответом была ниже – 12%. ОВ в этой группе составила 90% при диком типе p53 и 85% – при аберрантном. БРВ достигала 85 и 70% соответственно. Эти подтипы продемонстрировали наилучшие показатели выживаемости и чувствительности к терапии среди всех суррогатных подтипов. Таким образом, вирус-ассоциированный тип, особенно с дикой экспрессией p53, характеризуется выраженной чувствительностью к ХТ, высокой ОВ и БРВ, что делает его прогностически одним из наиболее благоприятных вариантов ПРГШ.

Иммуногенный суррогатный тип оказался самым распространенным в изученной когорте и включал 2 подтипа – 2a и 2b, которые в совокупности составили 45,4% от общего числа наблюдений: 2a – 41 (19,2%) и 2b – 56 (26,2%). Подтипы различались по экспрессии белка p53: подтип 2a характеризовался диким типом экспрессии, тогда как подтип 2b – аберрантным. Иммуногенные опухоли преимущественно локализовались в

языке: 35,6% пациентов с подтипом 2a и 35,6% с подтипом 2b. В ротоглотке такие опухоли встречались реже – 4,4% (2a) и 20% (2b), при этом в орофарингеальной зоне иммуногенный тип соответствовал ВПЧ-негативным плоскоклеточным карциномам. Морфологически опухоли имели строение классических плоскоклеточных карцином различной степени дифференцировки (G1–G3). Иммуногенные подтипы не экспрессировали p16, но демонстрировали промежуточный и высокий уровень экспрессии PD-L1, что отражает активное иммунное микроокружение. Клиническое течение болезни различалось в зависимости от статуса p53. Подтип 2a (дикий тип p53) продемонстрировал высокую чувствительность к индукционной ХТ: полный лечебный патоморфоз (4 ст.) был достигнут у 29,3% пациентов, выраженный частичный ответ (3 ст.) – у 46,3%. ОВ в этой группе составила 95,1%, БРВ – 78,0%. В подтипе 2b (мутированный p53) эффективность ХТ была значительно ниже: полный патоморфоз был достигнут лишь у 10,7% пациентов, частичный выраженный ответ (3 ст.) – у 25,0%. ОВ снизилась до 76,8%, а БРВ – до 30,4%, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии мутаций TP53 на терапевтический ответ и долгосрочный прогноз. Иммуногенный суррогатный подтип ПРГШ – одна из ведущих молекулярных форм рака языка, характеризующаяся ВПЧ-негативным статусом, вариабельной экспрессией p53 и частой PD-L1-позитивностью. Его идентификация имеет большое прогностическое и потенциальное терапевтическое значение, особенно в контексте персонализированного лечения и отбора пациентов на иммунотерапию. Тем не менее по сравнению с ВПЧ-ассоциированными формами карцином, иммуногенный профиль может иметь менее благоприятный прогноз, особенно при наличии мутаций TP53.

Дважды позитивный тип ПРГШ объединяет опухоли с позитивной экспрессией белка PD-L1 и позитивной экспрессией p16, что соответствует клинической форме: ВПЧ-позитивной орофарингеальной карциноме. Именно положительная экспрессия PD-L1 отличает этот тип карцином от вирус-ассоциированных карцином и указывает на активное иммунное микроокружение опухоли и потенциальную чувствительность к иммунотерапии. Иммунный профиль соответствует т.н. «горячим» опухолям. На долю дважды позитивных карцином приходится 29,9% всех наблюдений: подтип 3a (дикий тип p53) – 17,3% и 3b (абберрантная экспрессия p53) – 12,6%. Гистологически опухоли дважды позитивного типа чаще представляют собой неороговевающие или слабоороговевающие карциномы с выраженной лимфоидной инфильтрацией с признаками ВПЧ-ассоциированных опухолей. Подтип 3a (дикий тип p53) демонстрирует наилучшую чувствительность к индукционной ХТ среди всех подтипов: у 81,1% пациентов достигнут полный лечебный патоморфоз (4 ст.), еще у 14,8% – выраженный (3 ст.). Это делает подтип 3a лидером по эффективности неоадьювантной терапии. В подтипе 3b, ассоциированном с мутацией p53, эффективность терапии была ниже: полный патоморфоз зарегистрирован у 37%, выраженный (3 ст.) – у 48,1% пациентов, что также указывает на хорошую чувствительность опухоли к ХТ, несмотря на абберрантный иммунофенотип. ОВ у пациентов с подтипом 3a составила 89%, а БРВ – 81%. В подтипе 3b показатели оказались чуть ниже: ОВ – 85%, БРВ – 19%. Но несмотря на наличие мутаций p53, подтип 3b демонстрирует благоприятный прогноз. Таким образом, дважды позитивный тип плоскоклеточных карцином представляет собой иммунологически активные опухоли с высоким уровнем экспрессии p16 и PD-L1. Подтип с диким p53 демонстрирует наилучшие результаты терапии и выживаемости

после вирус-ассоциированных опухолей, а подтип с мутацией p53 сохраняет оптимальную чувствительность к терапии. Эти данные подтверждают важность комплексной ИГХ-оценки и подчеркивают потенциал ХТ у пациентов с данным типом опухолей.

Дважды негативный суррогатный подтип (тип 4) – третий по частоте встречаемости; был выявлен у 21% пациентов с ПКР языка и ротоглотки. Подтип включает 2 морфофункциональные и клинически различные подгруппы: 4a (с диким типом экспрессии p53) и 4b (с мутантным профилем p53), которые составили 3,3 и 17,8% соответственно. Подтип 4a (с «диким» типом p53) преобладает в ротоглотке (60%), 4b (с аномальной экспрессией p53) преимущественно выявляется в языке (68%). Такая анатомическая асимметрия подчеркивает различие в биологии этих двух подтипов внутри одного суррогатного типа. Иммуногистохимически дважды негативные опухоли характеризовались отсутствием экспрессии белка p16 и негативной экспрессией PD-L1, что указывает на «холодное» опухолевое микроокружение. Морфологически большинство опухолей этой группы соответствовали классическому строению плоскоклеточной карциномы, с различной степенью дифференцировки (G1–G3), однако встречались и другие гистологические варианты. Результаты индукционной ХТ в этой группе пациентов оказались неудовлетворительными: ни один из пациентов из подтипа 4a не достиг клинически значимого регресса опухоли. У 6 (85,7%) пациентов зарегистрирован умеренный лечебный эффект (2 ст.), тогда как у 1 (14,3%) пациента – минимальный ответ (1 ст.). Подтип 4b, более многочисленный (38 пациентов), продемонстрировал сходную резистентность к терапии. У 19 (50,0%) больных выявлена лишь 1 ст. патоморфоза, отражающая минимальный ответ. У 16 (42,1%) пациентов зарегистрирован умеренный ответ (2 ст.). Частичный выраженный ответ (3 ст.) был достигнут только у 2 (5,3%) пациентов, а полный патоморфоз (4 ст.) – лишь у 1 (2,6%). Таким образом, среди 45 пациентов с дважды негативным подтипом только 3 (6,7%) человека достигли клинически значимого эффекта в виде 3–4 ст. лечебного патоморфоза. Это свидетельствует о высокой химиорезистентности и очень низкой эффективности индукционной ХТ в этой группе, особенно при наличии абберрантной экспрессии p53 (подтип 4b). Прогностические показатели выживаемости в группе дважды негативных подтипов также оказались наихудшими – всего 22%: при подтипе 4a летальность составила 28,6%, в то время как при подтипе 4b достигала 21%. БРВ составила 28,6 и 10% соответственно. Таким образом, наличие дважды негативного подтипа, особенно подтипа 4b, существенно увеличивало риск прогрессирования заболевания и летального исхода. Полученные результаты подтверждают высокую агрессивность и неблагоприятное течение дважды негативного подтипа ПКР головы и шеи. Эти опухоли характеризуются низкой чувствительностью к индукционной ХТ, отсутствием иммунной активности опухолевого микроокружения и крайне неблагоприятным прогнозом, что делает необходимым пересмотр подходов к лечению больных данной категории, с акцентом на молекулярное профилирование и поиск новых терапевтических мишеней.

Заключение

ПКР ротоглотки и языка представляет собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся по клинико-морфологическим характеристикам и биологическому поведению. Проведенный анализ показал, что использование валидированных ИГХ маркеров – p16,

p53 и PD-L1 – позволяет выделить суррогатные молекулярно-биологические подтипы с различным прогнозом и клиническим течением заболевания. Такая стратификация обладает высокой клинической значимостью и может служить основой для индивидуализации подходов к лечению, включая выбор стратегии химиолучевой терапии, возможность проведения индукционного лечения, модификацию адъювантной терапии, а также целесообразность применения иммунотерапии и современных органосохраняющих хирургических вмешательств. Формирование иммуногистохимических суррогатных подтипов на основе экспрессии p16, p53 и PD-L1 может быть предложено как доступный и воспроизводимый инструмент стратификации пациентов по рискам и прогностическим группам, что открывает перспективы для персонализированного подхода к лечению больных ПРГШ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>. (дата обращения 04.05.2024).
2. Syrjänen K., Syrjänen S., Pyrhönen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. *ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1982;44(6):323–34. Doi: 10.1159/000275612. [PMID: 6292810].
3. Lu Y., Clifford G.M., Fairley C.K., et al. H. Human papillomavirus and p16INK4a in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2024;154(5):830–41. Doi: 10.1002/ijc.34763.
4. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(32):4294–301. Doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [дата обращения 04.05.2024]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.9).
6. Cancer Genome Atlas Network; Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):6:576–82. <https://doi.org/10.1038/nature14129>.
7. Keck M.K., Zuo Z., Khatri A., et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(4):870–81. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481.
8. Bădulescu F., Bădulescu A., Crișan A., et al. Study of the diagnosis and treatment of cancer located in the head and neck and correlation with expression of prognostic markers. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2013;54(3):487–97.
9. Wang Z., Xia R.H., Ye D.X., et al. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogenesis for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164491. Published 2016 Oct 17. Doi: 10.1371/journal.pone.0164491.
10. Rothenberg S.M., Ellisen L.W. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Invest.* 2012;122(6):1951–7. Doi: 10.1172/jci59889.
11. Sedghizadeh P.P., Billington W.D., Paxton D., et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016;54:15–27. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.
12. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. Doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
13. Shyamsundar V., Thangaraj S.V., Krishnamurthy A., et al. Exome Sequencing with Validations and Expression of p16/CDKN2A Shows no Association with HPV in Oral Cancers. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2022;23(1):191–200. Published 2022 Jan 1. Doi: 10.31557/APJCP.2022.23.1.191.
14. Bonaventura P., Shekarian T., Alcazer V., et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019;10:168. Published 2019 Feb 8. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00168.
15. Budhwani M., Turrell G., Yu M., et al. Immune-Inhibitory Gene Expression is Positively Correlated with Overall Immune Activity and Predicts Increased Survival Probability of Cervical and Head and Neck Cancer Patients. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:622643. Published 2021 Mar 23. Doi: 10.3389/fmolb.2021.622643.
16. Julian R., Savani M., Bauman J.E. Immunotherapy Approaches in HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Cancers. (Basel).* 2021;13(23):5889. Published 2021 Nov 23. Doi: 10.3390/cancers13235889.
17. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018;81:45–51. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008RL.
18. Galvis M.M., Borges G.A., Oliveira T.B., et al. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020;150:102966. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102966.
19. Jiang M., Gu X., Xu Y., et al. Metabolism-associated molecular classification and prognosis signature of head and neck squamous cell carcinoma. *Heliyon.* 2024;10(6):e27587. Published 2024 Mar 7. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27587.
20. Head and Neck Biomarker Reporting Template [Электронный ресурс]: URL: https://documents.cap.org/protocols/HN.Bmk_2.2.0.0.REL_CAPCP.pdf?_gl=1*3z2h95*_ga*MTE2ODAxNDgyMCA4NzEzMDI1Mzc3*_ga_97ZFJSQQ0X*MTcxNDgyMDAxMCA4LjEuMTcxNDgyMDA2Ny4wLjAuMA. [дата обращения 04.05.2024].
21. Köbel M., Kang E.Y. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual 9 Meeting. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2021;40(1):32–40. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000725.
22. Grabovoi A.N., Tarasova T.O., Koshubaro M.V.. Histological assessment of tumor response to chemotherapy/radiation therapy. *Clin. Oncol.* 2012;2:138–43.
23. Chitose S., Chijiwa H., Maeda A., et al. Evaluation of overall tumor cellularity after neoadjuvant chemotherapy in patient with locally advanced hypopharyngeal cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012;269(11):2391–9. Doi: 10.1007/s00405-011-1915-1.
24. Tessier-Cloutier B., Kortekaas K.E., Thompson E., et al. Major p53 immunohistochemical patterns in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod. Pathol.* 2020;33(8):1595–605. Doi: 10.1038/s41379-020-0524-1.
25. Zhu X., Jamshed S., Zou J., et al. Molecular and immunophenotypic characterization of anal squamous cell carcinoma reveals distinct clinicopathologic groups associated with HPV and TP53 mutation status. *Mod. Pathol.* 2021;34(5):1017–30. Doi: 10.1038/s41379-020-00729-y.
26. Crosta S., Boldorini R., Bono F., et al. PD-L1 Testing and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multicenter Study on the Diagnostic Reproducibility of Different Protocols. *Cancers. (Basel).* 2021;13(2):292. Published 2021 Jan 14. Doi: 10.3390/cancers13020292.

Поступила 03.06.2025

Получены положительные рецензии 01.07.25

Принята в печать 24.08.25

Received 03.06.2025

Positive reviews received 01.07.25

Accepted 24.08.25

Вклад авторов. С.И. Самойлова — разработка концепции, проведение исследования, утверждение окончательного варианта статьи. Н.С. Сукорцева, О.В. Самойлова, Т.А. Демура, И.В. Решетов — утверждение окончательного варианта статьи. М.И. Диденко, О.В. Самойлова, Д.Н. Давидюк, Хан Юяо, Сюй Шицзюнь — анализ данных, подготовка и редактирование текста.

Contribution of the authors. S.I. Samoylova — concept development, research, approval of the final version of the manuscript. N.S. Sukortseva, O.V. Samoylova, T.A. Demura, I.V. Reshetov — approval of the final version of the manuscript. M.I. Didenko, O.V. Samoylova, D.N. Davidyuk, Han Yuyao, Xu Shijun — data analysis, preparation and editing of the manuscript.

Информация об авторах:

Самойлова Светлана Ивановна — врач-патологоанатом, руководитель Централизованного патологоанатомического центра ЧУЗ «РЖД-Медицина», кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6; тел.: +7 (985) 684-33-52; e-mail: samoylova_s_i_1@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Сукорцева Наталья Сергеевна — врач-онколог, ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Самойлова Ольга Вячеславовна — ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7142>.

Демура Татьяна Александровна — врач-патологоанатом, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., академик РАН, директор Института кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, ФГБОУ «ИПК ФМБА России». Адрес: Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

Диденко Маргарита Игоревна — врач-патологоанатом, заведующая отделением Централизованного патологоанатомического центра ЧУЗ «РЖД-Медицина», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

Давидюк Дмитрий Николаевич — врач-патологоанатом, аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6.

Хан Юяо — аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>.

Сюй Шицзюнь — аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>.

Information about the authors:

Svetlana Ivanovna Samoylova — Pathologist, Head of the Centralized Pathological Anatomy Center at the Private Healthcare Institution “RZD-Medicina”, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia; tel.: +7 (985) 684-33-52; e-mail: samoylova_s_i_1@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Natalya Sergeevna Sukortseva — Oncologist, Assistant Professor, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Olga Vyacheslavovna Samoylova — Resident, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7142>.

Tatyana Aleksandrovna Demura — Pathologist, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Igor Vladimirovich Reshetov — Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia, Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Medical Biological Agency of Russia. Address: Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

Margarita Igorevna Didenko — Pathologist, Head of the Department, Centralized Pathological Anatomy Center of the Private Healthcare Institution “RZD-Medicina”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

Dmitry Nikolaevich Davidyuk — Pathologist, Postgraduate Student at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia.

Han Yuyao — Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2235-1807>.

Xu Shijun — Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya St., 119435 Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4512-4728>.