

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме

М.И. Соколова¹, В.И. Павлова², А.О. Гузь³, А.В. Симонов¹

¹ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр “Медицинский город”»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

³ГАОУ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42

Контакты: Мария Ивановна Соколова mascha23.06@mail.ru

Введение. Метастазы без выявленного первичного очага (CUP-синдром, CUP – cancer of unknown primary) встречаются в 2–4 % случаев злокачественных опухолей. Отличительными чертами данной патологии являются ранняя метастатическая диссеминация, слабый ответ на традиционную химиотерапию и агрессивное течение. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1), продемонстрировало хорошие результаты в лечении различных типов рака, в том числе плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР). При CUP-синдроме эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек редко исследуется, а экспрессия PD-L1 зачастую не оценивается.

Цель исследования – сравнить частоту гиперэкспрессии p16 и PD-L1 при ПРР и CUP-синдроме, а также проанализировать зависимость показателей выживаемости от уровня экспрессии наиболее значимого прогностического маркера – p16.

Материалы и методы. В исследование включен 121 пациент (59 – с ПРР и 62 – с CUP-синдромом), с 2019 по 2023 г. получавший лечение в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) и Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью VENTANA BenchMark GX с первичными антителами к PD-L1 (clone SP263, США) и p16 (US Biological, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы SPSS 26. Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 1-, 3-, 5-летней выживаемости и медианы выживаемости. Для анализа общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистическую достоверность выявленных различий оценивали с помощью критерия Кокса.

Результаты. Изучаемые группы достоверно не различались по полу ($p = 0,472$), возрасту ($p = 0,640$) пациентов и стадии N ($p = 0,262$). Возраст больных в общей выборке варьировал от 42 лет до 81 года (медиана возраста – $61,89 \pm 11,9$ года; средний возраст $60,81 \pm 9,8$ года). Частота экспрессии PD-L1 оказалась выше при CUP-синдроме и составила 92 %, при ПРР – 73 % (различия статистически значимы; $p = 0,01$). При анализе ассоциации ПРР и CUP-синдрома с вирусом папилломы человека выявлено статистически значимое различие в гиперэкспрессии p16: у пациентов с ПРР чаще наблюдался положительный p16-статус (53 % случаев), тогда как у пациентов с CUP-синдромом – p16-отрицательный (73 % случаев). Средняя продолжительность жизни больных ПРР с p16-положительным статусом составила 62,65 мес (95 % доверительный интервал 54,98–70,31), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Средняя продолжительность жизни больных с CUP-синдромом и положительным p16-статусом оказалась равна 66,22 мес (95 % доверительный интервал 56,35–76,10), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Статистически значимых различий в показателях выживаемости пациентов с ПРР и CUP-синдромом не обнаружено ($p = 0,999$).

Заключение. В ходе исследования у пациентов с CUP-синдромом выявлена более высокая экспрессия PD-L1 по сравнению с пациентами с ПРР: 92 и 73 % соответственно ($p = 0,01$). Полученные результаты подчеркивают важность рутинного исследования уровня экспрессии PD-L1 у больных с CUP-синдромом. Частота встречаемости гиперэкспрессии p16 при ПРР была выше, чем при CUP-синдроме: 53 % против 27 % ($p = 0,02$), что согласуется с мировыми эпидемиологическими данными: из всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ПРР, а следовательно, является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при CUP-синдроме.

Ключевые слова: CUP-синдром, плоскоклеточный рак ротоглотки, экспрессия p16, экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1, общая выживаемость

Для цитирования: Соколова М.И., Павлова В.И., Гузь А.О., Симонов А.В. Сравнительный анализ уровня экспрессии p16 и PD-L1 при плоскоклеточном раке ротоглотки и CUP-синдроме. Опухоли головы и шеи 2024;14(3):41–8.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

Comparative analysis of the expression of p16, PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oropharynx and CUP syndrome

M.I. Sokolova¹, V.I. Pavlova², A.O. Guz³, A.V. Simonov¹

¹Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

²Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

³Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blukhera St., 454087 Chelyabinsk, Russia

Contacts: Maria Ivanovna Sokolova mascha23.06@mail.ru

Introduction. Metastases in the absence of a primary tumor (cancer of unknown primary (CUP) syndrome) are diagnosed in 2–4 % of malignant tumor cases. This pathology is characterized by early metastatic dissemination, weak response to conventional chemotherapy, and aggressive progression. The use of checkpoint inhibitors targeting programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) has shown good results in treatment of various cancers including oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). In CUP syndrome, the effectiveness of checkpoint inhibitors is rarely investigated, and PD-L1 expression is often not measured.

Aim. To compare the frequency of p16 and PD-L1 hyperexpression in OPSCC and CUP syndrome, and to analyze dependency of survival rates on the level of expression of p16, the most important prognostic marker.

Materials and methods. The study included 121 patients (59 with OPSCC and 62 with CUP syndrome) who received medical treatment in the Multidisciplinary Medical Center “Medical City” (Tyumen) and Chelyabinsk Oncological Center of Oncology and Nuclear Medicine between 2019 and 2023. Immunohistochemical examination was performed using the VENTANA BenchMark GX with primary antibodies against PD-L1 (clone SP263, USA) and p16 (US Biological, USA). Statistical analysis of the data was performed using SPSS 26 software. Long-term treatment outcomes were evaluated using 1-, 3-, 5-year survival rates and median survival. Overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method. Statistical significance of the differences was evaluated using the Cox model.

Results. The studied groups did not differ by sex ($p = 0.472$), age ($p = 0.640$), and N stage ($p = 0.262$). Patient age in the whole population varied between 42 and 81 years (median age 61.89 ± 11.9 years; mean age 60.81 ± 9.8 years). PD-L1 expression rate was higher in CUP syndrome at 92 % compared to 73 % in OPSCC (statistically significant difference; $p = 0.01$). Analysis of the association of ORSCC and CUP syndrome with human papilloma virus showed statistically significant difference in p16 hyperexpression: patients with OPSCC had p16-positive status more frequently (53 % of cases) while patients with CUP syndrome mostly had p16-negative status (73 % of cases). Mean life expectancy of patients with OPSCC and p16-positive status was 62.65 months (95 % confidence interval 54.98–70.31), minimal observation period was 12 months, maximal was 70 months. Mean life expectancy of patients with CUP syndrome and positive p16 status was 66.22 months (95 % confidence interval 56.35–76.10), minimal observation period was 12 months, maximal was 70 months. No statistically significant differences in survival rates of patients with OPSCC and CUP syndrome were found ($p = 0.999$).

Conclusion. The study showed higher PD-L1 expression in patients with CUP syndrome compared to patients with OPSCC: 92 and 73 %, respectively ($p = 0.01$). The obtained results highlight the importance of routine PD-L1 expression evaluation in patients with CUP syndrome. The frequency of p16 hyperexpression was higher in OPSCC compared to CUP syndrome: 53 % versus 27 % ($p = 0.02$) which agrees with the worldwide epidemiological data: among all malignant neoplasms of the head and neck, HPV infection is most common in OPSCC. Therefore, it serves as an important sign of hidden oropharyngeal cancer in CUP syndrome.

Keywords: CUP syndrome, squamous cell carcinoma of the oropharynx, expression of p16, expression of programmed death-ligand 1, overall survival

For citation: Sokolova M.I., Pavlova V.I., Guz A.O., Simonov A.V. Comparative analysis of the expression of p16, PD-L1 in squamous cell carcinoma of the oropharynx and CUP syndrome. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3): 41–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-41-48>

Введение

Заболеваемость злокачественными опухолями во всем мире составляет более 24,5 млн случаев в год, смертность от них — 9,6 млн случаев в год. С 2007 по 2017 г. эти показатели увеличились более чем на 30 % [1]. Метастазы без выявленного первичного очага (CUP-синдром, CUP — cancer of unknown primary) встречаются в 2–4 % случаев злокачественных новообразований. Отличительными чертами данной патологии являются ранняя метастатическая диссеминация, слабый ответ на традиционную химиотерапию и агрессивное течение [1, 2]. Доля метастазов без выявленного первичного очага в области головы и шеи составляет до 9 %, плоскоклеточного рака — 53–77 %.

Несмотря на комплексное диагностическое обследование, до 43 % первичных опухолей остаются рентгенологически невыявленными. В 15–20 % случаев первичный очаг не находят даже при аутопсии [3]. Предположительно, благодаря совершенствованию методов визуализации частота развития CUP-синдрома снижается, но сложность диагностики и лечения данной патологии по-прежнему остается актуальной проблемой [3, 4].

Идентификация первичной опухоли представляет собой наиболее важный аспект улучшения показателей выживаемости и качества жизни пациентов с CUP-синдромом. Как и в случае плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР), CUP-синдром в основном впервые проявляется метастатическим поражением шейных лимфатических узлов (ЛУ) [5], что в большей степени связано с особенностями лимфатического дренажа глотки в шейных ЛУ II–IV уровней (согласно классификации К.Т. Robbins и соавт.) [6]. Поскольку симптомы заболевания не являются специфическими, большую роль в поиске первичного очага играют клиничко-радиологическая диагностика и гистопатологическое исследование ткани ЛУ (экспрессия p16, подтверждающая ассоциацию с вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейна–Барр, участвующим в канцерогенезе рака носоглотки) [7].

Лечение пациентов с метастазами в шейные ЛУ до сих пор вызывает многочисленные споры, поскольку имеющиеся лечебно-диагностические алгоритмы основаны на результатах нерандомизированных исследований на небольшой выборке пациентов [8]. При этом односторонняя шейная лимфодиссекция с последующей лучевой терапией часто проводится в качестве начальной терапии [8, 9]. Кроме того, согласно имеющимся данным небная тонзиллэктомия и мукозэктомия основания языка являются ценными диагностическими методами идентификации первичной опухоли и радикального лечения [10, 11].

Результаты лечения ПРР, подчеркивающие важность изучения микроокружения опухоли и его взаимодействия с опухолевыми клетками, послужили

основой иммунотерапии [11–13]. Использование ингибиторов контрольных иммунных точек, нацеленных на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1), продемонстрировало успех в лечении различных типов рака, в том числе ПРР.

PD-L1 представляет собой трансмембранный белок на поверхности антигенпрезентирующих и опухолевых клеток, который также экспрессируется на поверхности иммунных лимфоцитов. Связывание PD-L1 с PD-1 ингибирует пролиферацию и цитотоксичность лимфоцитов (рис. 1) [14–16].

Высокие показатели выживаемости и ответ на иммунотерапию у пациентов с ПРР подтверждены данными метаанализа J.J. Patel и соавт. [17]. Известно, что при CUP-синдроме эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек рутинно не изучается, а экспрессия PD-L1 зачастую не оценивается [18].

Цель исследования — сравнение уровней экспрессии PD-L1 и p16 у пациентов с ПРР и CUP-синдромом, что, вероятно, позволит расширить возможность проведения таргетной терапии и улучшить прогноз больных с CUP-синдромом.

Материалы и методы

В исследование включен 121 пациент (59 — с ПРР и 62 — с CUP-синдромом), с 2019 по 2023 г. получавший лечение в многопрофильном клиническом медицинском центре «Медицинский город» (г. Тюмень) и Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Данные получены в ходе ретроспективного анализа первичной документации: медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), медицинской карты стационарного больного (форма 003/у), выписного эпикриза, результатов лабораторно-инструментальных исследований.

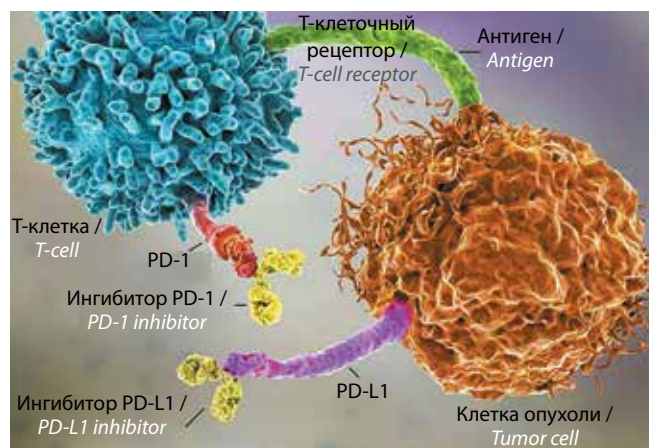


Рис. 1. Связывание лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) с рецептором программируемой клеточной гибели 1 (PD-1)
Fig. 1. Binding of programmed death-ligand 1 (PD-L1) to programmed cell death 1 (PD-1)

Критерии включения в исследование:

- гистологически подтвержденный ПРР;
- CUP-синдром:
 - морфологически подтвержденный метастаз плоскоклеточного рака в ЛУ шеи (по результатам цитологического (тонкоигольная аспирационная биопсия), гистологического (core-биопсия, открытая биопсия) обследований, шейной лимфодиссекции);
 - отсутствие данных, свидетельствующих о метастатическом поражении ЛУ другой локализации;
 - отсутствие данных, свидетельствующих о наличии первичной опухоли после первичного стандартного обследования.

Иммуногистохимическое исследование. Ткань, фиксированная в формалине и заключенная в парафин (FFPE), разрезана с помощью микротомы HM 355S (International GmbH, Walldorf, Германия) на участки толщиной 2–3 мкм и депарафинизирована при 65 °C. Иммуногистохимическое окрашивание проводили с использованием препарата VENTANA BenchMark GX с первичными антителами к PD-L1 (clone SP263, США) и p16 (US Biological, США). Предметные стекла окрашивали гематоксилином. После их обезвоживания путем погружения в этанол и ксилол (по 2 мин в каждый) проводили световую микроскопию. Показатель combined positive score (CPS, отношение опухолевых и лимфоидных клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100) отражал мембранозную экспрессию PD-L1 в клетках опухоли. При уровне экспрессии ≥ 1 % опухоль считалась PD-L1-положительной, поскольку данный порог использовался в исследовании KEYNOTE-012, посвященном анализу ингибирования PD-1 при ПРР [14],

а опухоли с выраженным ядерным и цитоплазматическим окрашиванием p16 (>70 % опухолевых клеток) – p16-положительными (рис. 2, 3).

Статистический анализ. Полученные данные зарегистрированы в электронной базе, созданной на персональном компьютере. С помощью программы Microsoft Office Excel составлена многоуровневая электронная таблица. Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистической программы SPSS 26. Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 1-, 3- и 5-летней выживаемости, а также медианы выживаемости. Для анализа общей выживаемости пациентов использовали метод Каплана–Майера. Статистическая достоверность выявленных различий между группами разных методов лечения оценивалась с помощью критерия Кокса. При $p < 0,05$ результат считался статистически значимым.

Характеристика пациентов. В 1-ю группу вошли 62 пациента с CUP-синдромом, у которых по результатам комплексного первичного обследования не обнаружено данных, свидетельствующих о первичной опухоли. Средний возраст больных составил $65 \pm 8,4$ года. Большинство пациентов – мужчины (61 % случаев). Во 2-ю группу вошли 59 пациентов с ПРР, средний возраст которых составил $57 \pm 11,2$ года. В данной когорте также преобладали мужчины (76 % случаев).

В распределении пациентов по стадиям N существенных различий между группами не отмечено: в основном наблюдались стадии N1 и N2. У больных с CUP-синдромом заболевание стадии N3 встречалось чаще, чем у больных ПРР: 18 и 5 % случаев соответственно.

Обе изучаемые группы статистически значимо не различались по полу ($p = 0,472$), возрасту ($p = 0,640$)

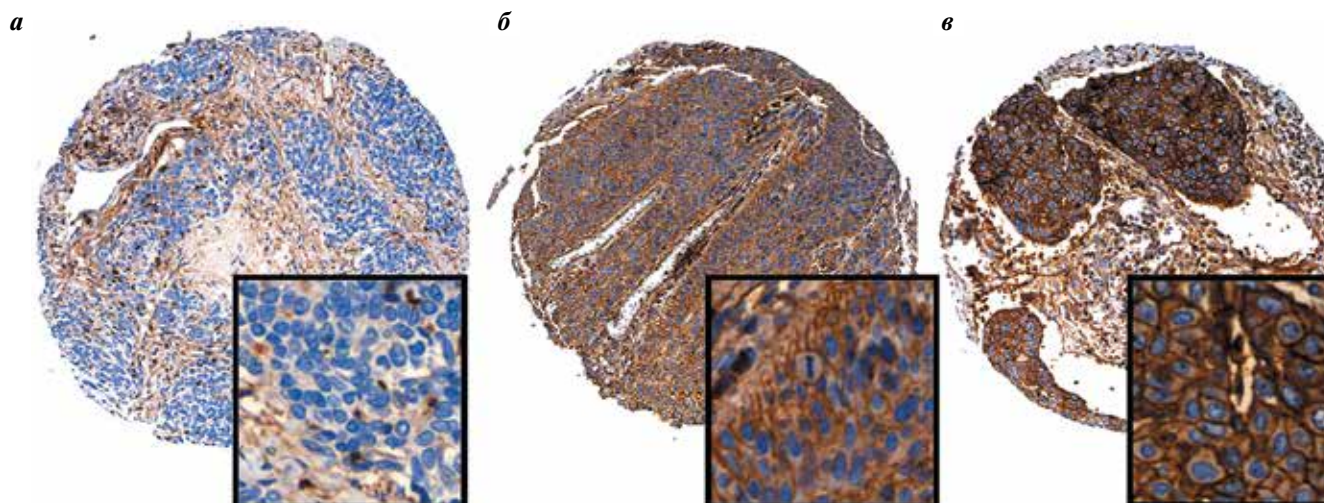


Рис. 2. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1): а – положительная; б – низкой степени; в – высокой степени
Fig. 2. Expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1): а – positive; б – mild; в – high

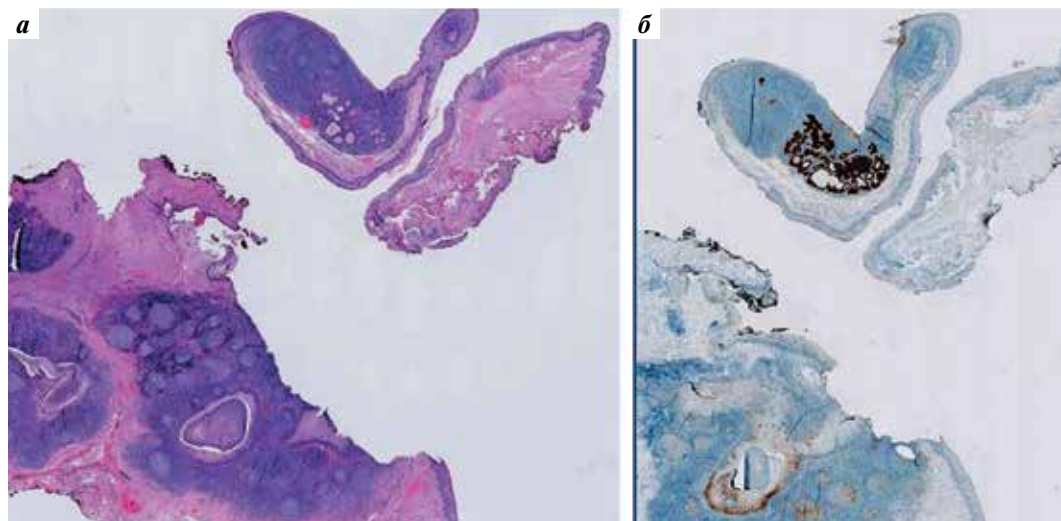


Рис. 3. Экспрессия p16: а — отрицательная; б — положительная

Fig. 3. Expression of p16: a — negative; б — positive

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	CUP-синдром (n = 62) CUP syndrome (n = 62)	Плоскоклеточный рак ротоглотки (n = 59) Squamous cell carcinoma of oropharynx (n = 59)	p
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%):			
мужской male	38 (61)	45 (76)	0,472
женский female	24 (39)	14 (24)	
Возраст, лет, среднее значение ± ошибка среднего Age, years, mean ± standard error	65 ± 8,4	57 ± 11,2	0,640
N-стадия, абс. (%): N-stage, abs. (%):			
N1	14 (23)	26 (44)	0,262
N2	37 (60)	30 (51)	
N3	11 (18)	3 (5)	

пациентов и стадии N ($p = 0,262$) (табл. 1). Возраст больных в общей выборке варьировал от 42 лет до 81 года (медиана возраста $61,89 \pm 11,9$ года; средний возраст $60,81 \pm 9,8$ года).

Результаты

Проведен ретроспективный анализ результатов иммуногистохимического исследования уровней экспрессии PD-L1 (CPS) и p16 (табл. 2). Частота экспрессии PD-L1 оказалась выше при CUP-синдроме, чем при ПРР: 92 и 73 % случаев соответственно; различия статистически значимы ($p = 0,01$). При анализе ассоциации ПРР и CUP-синдрома с ВПЧ выявлены статистически значимые различия в гиперэкспрессии p16 между группами: в группе ПРР преобладали пациенты

с положительным p16-статусом (53 % случаев), в группе CUP-синдрома — с отрицательным (73 % случаев).

Таблица 2. Уровни экспрессии p16 у пациентов с CUP-синдромом и плоскоклеточным раком ротоглотки (ПРР), n (%)

Table 2. Expression levels of p16 in patients with cancer of unknown primary (CUP syndrome) and squamous cell carcinoma of the oropharynx (OPSCC), n (%)

p16-статус p16-status	CUP-синдром (n = 62) CUP syndrome (n = 62)	ПРР (n = 59) OPSCC (n = 59)	p
p16+	17 (27)	31 (53)	0,024
p16—	45 (73)	28 (47)	

Таблица 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с CUP-синдромом и плоскоклеточным раком ротоглотки (ППР) и положительным p16-статусом, %

Table 3. Overall survival rates in patients with p16 positive status in the group with cancer of unknown primary (CUP syndrome) and squamous cell carcinoma of the oropharynx (OPSCC), %

Группа Group	1-летняя выживаемость 1-year survival	3-летняя выживаемость (95 % доверительный интервал) 3-year survival (95 % confidence interval)	5-летняя выживаемость (95 % доверительный интервал) 5-year survival (95 % confidence interval)
ППР OPSCC	100	96 (83–99)	77 (60–88)
CUP-синдром CUP syndrome	100	100	88 (65–97)

В ходе изучения комбинации экспрессии PD-L1 и p16 выявлено, что у пациентов с CUP-синдромом гиперэкспрессия PD-L1 чаще отмечается при отрицательном p16-статусе (35 % случаев). При ППР более часто наблюдалась комбинация положительного p16-статуса и отрицательного PD-L1-статуса (46 % случаев).

Поскольку экспрессия маркера ВПЧ-инфекции – белка p16 – является наиболее важным прогностическим фактором, изучена связь между показателями общей выживаемости и p16-статусом у пациентов с CUP-синдромом и ППР (табл. 3).

Средняя продолжительность жизни пациентов с ППР и положительным p16-статусом составила 62,65 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 54,98–70,31), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Средняя продолжительность жизни больных с CUP-синдромом и положительным p16-статусом оказалась равной 66,22 мес (95 % ДИ 56,35–76,10), минимальный срок наблюдения – 12 мес, максимальный – 70 мес. Статистически значимых различий в показателях выживаемости пациентов с ППР и CUP-синдромом не обнаружено ($p = 0,999$) (рис. 4).

Обсуждение

В данном исследовании сравнивались уровни экспрессии PD-L1 и p16 у пациентов с CUP-синдромом и ППР. У больных с CUP-синдромом выявлена более выраженная экспрессия PD-L1 – 92 %. Это важно, поскольку при традиционной терапии риск развития рецидива и токсических побочных реакций остается высоким [19–21]. В таком случае иммунотерапия может стать дополнительной лечебной опцией [22, 23]. Данная особенность еще более важна для пациентов с отрицательным p16-статусом, поскольку связана с худшим прогнозом [23, 24].

Для дальнейшего изучения особенностей онкогенеза при CUP-синдроме проанализирована частота гиперэкспрессии белка p16. Известно, что среди всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ППР,

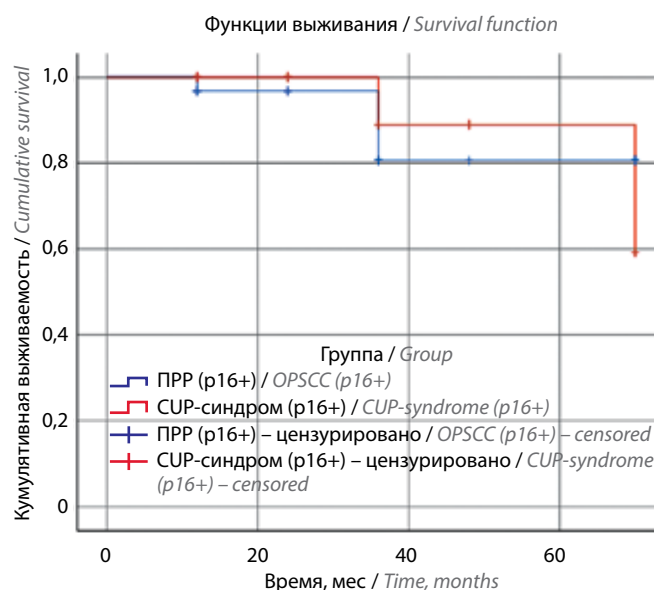


Рис. 4. Кумулятивная (накопленная) выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки (ППР) и CUP-синдромом и положительным p16-статусом

Fig. 4. Cumulative survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) and CUP syndrome and positive p16 status

а следовательно, она является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при CUP-синдроме [10]. По некоторым данным, до 90 % пациентов с CUP-синдромом имеют положительный p16-статус [25]. В нашем исследовании у 27 % больных с CUP-синдромом и 53 % с ППР опухоли были p16-положительными. Возможное объяснение данной эпидемиологической особенности связано с долей населения, инфицированного ВПЧ [26]. Это предполагает сходство канцерогенеза CUP-синдрома и ППР. В случае, когда CUP-синдром является регрессированным первичным опухолевым очагом, ротоглотка остается наиболее вероятной областью его происхождения. Возможность идентификации первичного очага открывает больше терапевтических возможностей, включая использование «таргетной» лучевой терапии, а в некоторых случаях позволяет ограничиться радикальным

хирургическим лечением и последующим динамическим наблюдением [10, 26].

Результаты проведенного исследования продемонстрировали значительно более высокие показатели выживаемости пациентов с ВПЧ-положительными CUP-синдромом и ПРР. В то же время при ВПЧ-отрицательных опухолях часто возникают рецидивы [27]. В исследовании KEYNOTE-012 ответ на иммунотерапию пембролизумабом наблюдался в 32 % случаев ВПЧ-положительного и 18 % случаев ВПЧ-отрицательного рецидивирующего или метастатического ПРР [24].

Заключение

В ходе исследования выявлена более высокая экспрессия PD-L1 у пациентов с CUP-синдромом по сравнению с пациентами с ПРР: 92 и 73 % соответственно ($p = 0,01$). Полученные результаты подчеркивают важ-

ность рутинного исследования уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с CUP-синдромом с целью использования иммунотерапии в качестве дополнительной лечебной опции в случае прогрессирования или рецидива заболевания.

Частота встречаемости гиперэкспрессии p16 при ПРР оказалась выше, чем при CUP-синдроме: 53 % против 27 % ($p = 0,02$), что согласуется с мировыми эпидемиологическими данными: из всех злокачественных новообразований головы и шеи ВПЧ-инфекция наиболее распространена при ПРР, а следовательно, она является важным признаком наличия скрыто протекающего орофарингеального рака при CUP-синдроме. Значимых различий в показателях общей выживаемости у пациентов с ПРР и CUP-синдромом в зависимости от экспрессии наиболее значимого прогностического фактора – белка p16 – не выявлено ($p = 0,999$).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Global Burden of Disease Cancer. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019;5(12):1749–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. Adjei Boakye E., Buchanan P., Hinyard L. et al. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144(8):727–37. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0993
3. Faisal M., Le N.S., Grasl S. et al. Survival outcome in true carcinoma of unknown primary (tCUP) with p16 + cervical metastasis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2023(27):e687–93. DOI: 10.1055/s-0042-1759575
4. Conway A.M., Mitchell C., Kilgour E. et al. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the “U” out of “CUP.” *Br J Cancer* 2019;120(2):141–53.
5. Pavlidis N., Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379(9824):1428–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61178-1
6. Sivars L., Bersani C., Grün N. et al. Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in cancer of unknown primary in the head and neck region and in hypopharyngeal cancer. *Mol Clin Oncol* 2016;5(6):671–4. DOI: 10.3892/mco.2016.1050
7. Rassy E., Nicolai P., Pavlidis N. Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. *Head Neck* 2019;41(10):3700–11. DOI: 10.1002/hed.25858
8. Müller von der Grün J., Tahtali A., Ghanaati S. et al. Diagnostic and treatment modalities for patients with cervical lymph node metastases of unknown primary site – current status and challenges. *Radiat Oncol* 2017;12(1):82. DOI: 10.1186/s13014-017-0817-9
9. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
10. Eskander A., Ghanem T., Agrawal A. et al. AHNS series: do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head Neck* 2018;40(3):614–21. DOI: 10.1002/hed.25026
11. Ren J., Yang W., Su J. et al. Human papillomavirus and p16 immunostaining, prevalence and prognosis of squamous carcinoma of unknown primary in the head and neck region. *Int J Cancer* 2019;145:1465–74.
12. Kansy B.A., Concha-Benavente F., Srivastava R.M. et al. PD-1 status in CD8(+) T cells associates with survival and anti-PD-1 therapeutic outcomes in head and neck cancer. *Cancer Res* 2017;77(22):6353–64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3167
13. Mandal R., Şenbabaoğlu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
14. Cohen E.E.W., Bell R.B., Bifulco C.B. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019;7(1):184. DOI: 10.1186/s40425-019-0662-5
15. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24(5):541–50. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x
16. Elbehi A.M., Anu R.I., Ekine-Afolabi B., Cash E. Emerging role of immune checkpoint inhibitors and predictive biomarkers in head and neck cancers. *Oral Oncol* 2020;109:104977. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104977
17. Patel J.J., Levy D.A., Nguyen S.A. et al. Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma-Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(4):774–86. DOI: 10.1002/hed.26036
18. Haratani K., Hayashi H., Takahama T. et al. Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):25. DOI: 10.1186/s40425-019-0720-z

19. Dong P., Xiong Y., Yue J. et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion. *Front Oncol* 2018;8:386. DOI: 10.3389/fonc.2018.00386
20. Simsek M., Tekin S.B., Bilici M. Immunological agents used in cancer treatment. *Eurasian J Med* 2019;51(1):90–4. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2018.18194
21. Alsahafi E., Begg K., Amelio I. et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis* 2019;10(8):540. DOI: 10.1038/s41419-019-1769-9
22. Hemminki K., Pavlidis N., Tsilidis K.K. et al. Age-dependent metastatic spread and survival: cancer of unknown primary as a model. *Sci Rep* 2016;6:23725. DOI: 10.1038/srep23725
23. Cohen E.E., LaMonte S.J., Erb N.L. et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66(3):203–39. DOI: 10.3322/caac.21343
24. Cummings M.A., Ma S.J., Van Der Sloot P. et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck with unknown primary: trends and outcomes from a hospital-based registry. *Ann Transl Med* 2021;9(4):284. DOI: 10.21037/atm-20-4631
25. Reuschenbach M., Tinhofer I., Wittekindt C. et al. A systematic review of the HPV-attributable fraction of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Germany. *Cancer Med* 2019;8(4):1908–18. DOI: 10.1002/cam4.2039
26. Sprave T., Rühle A., Hees K. et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site – experiences from a large cohort treated with modern radiation techniques. *Radiat Oncol* 2020;15(1):80. DOI: 10.1186/s13014-020-01529-z
27. Chung C.H., Zhang Q., Kong C.S. et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3930–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5228

Вклад авторов

М.И. Соколова: сбор клинических данных для анализа, интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.И. Павлова: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследованием;
А.О. Гузь: разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, проверка подлинности данных;
А.В. Симонов: определение экспрессии PD-I и p16, интерпретация результатов гистологических исследований, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

M.I. Sokolova: collection of clinical data for analysis, interpretation of data, review of publications on the topic of the article, article writing;
V.I. Pavlova: development of the concept and design of the study, research management;
A.O. Guz: development of the research concept and design, data interpretation, data authentication;
A.V. Simonov: determination of PD-I and p16 expression, interpretation of the results of histological studies, review of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Соколова / M.I. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0002-9026-1153>
В.И. Павлова / V.I. Pavlova: <https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>
А.О. Гузь / A.O. Guz: <https://orcid.org/0000-0002-8164-2261>
А.В. Симонов / A.V. Simonov: <https://orcid.org/0000-0001-8627-2469>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»» и ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of Tyumen Region Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City” and Chelyabinsk Region Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine.

Статья поступила: 30.09.2024. Принята к публикации: 16.10.2024. Опубликовано онлайн: 06.11.2024.

Article submitted: 30.09.2024. Accepted for publication: 16.10.2024. Published online: 06.11.2024.