

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115



# Стратегия лечения ВПЧ-положительного рака ротоглотки: обзор литературы

**О.А. Саприна***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Оксана Александровна Саприна [isabekian@mail.ru](mailto:isabekian@mail.ru)

В данном обзоре представлены данные о стратегии лечения рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека. Данная патология возникает преимущественно у лиц молодого возраста без вредных привычек. Несмотря на низкую степень дифференцировки, течение заболевания является относительно благоприятным. К тому же опухоль обладает довольно высокой чувствительностью к консервативным методам лечения. В статье рассматриваются различные варианты деэскалации терапии, современные схемы лекарственного лечения, а также результаты наиболее значимых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме.

**Ключевые слова:** рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека, p16-положительный орофарингеальный рак, плоскоклеточный рак, деэскалация лечения, химиолучевое лечение

**Для цитирования:** Саприна О.А. Стратегия лечения ВПЧ-положительного рака ротоглотки: обзор литературы. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):108–15. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115

## Treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a literature review

**O.A. Saprina***N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia***Contacts:** Oksana Alexandrovna Saprina [isabekian@mail.ru](mailto:isabekian@mail.ru)

This review presents data on the strategy for the treatment of oropharyngeal cancer associated with human papillomavirus. This pathology occurs mainly in young people without bad habits. Despite the low degree of differentiation, the course of the disease is relatively favorable. In addition, the tumor has a rather high sensitivity to conservative methods of treatment. The article discusses various options for de-escalation of therapy, modern drug regimens, as well as the results of the most significant randomized trials on this issue.

**Key words:** human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer, p16-positive oropharyngeal cancer, squamous cell carcinoma, treatment deescalation, chemoradiotherapy

**For citation:** Saprina O.A. Treatment strategy for HPV-positive oropharyngeal cancer: a literature review. Oupukholi go-lyovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):108–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-108-115

### Введение

В 2018 г. в России было зарегистрировано 3378 случаев злокачественных новообразований ротоглотки. При этом стандартизованный показатель заболеваемости среди мужчин составил 2,8 случая на 100 тыс. населения, среди женщин — 0,48 случая на 100 тыс. населения. Наиболее часто заболевание выявляют в возрасте от 40 до 54 лет [1]. Плоскоклеточный рак составляет 95 % всех случаев рака ротоглотки.

К опухолям ротоглотки относят новообразования, локализующиеся в области ее задних и боковых стенок, небных миндалин, основания и задней трети языка, мягкого неба. Основными этиологическими факторами развития данной патологии считаются курение, особенно в сочетании с употреблением крепкого алкоголя, жевание различных смесей, а также вирус папилломы человека (ВПЧ) (преимущественно его 16-й и 18-й типы) [2].

Рак ротоглотки, ассоциированный с ВПЧ, представляет особый клинический интерес. Это связано с лучшим прогнозом и желанием уменьшить терапевтическое воздействие с целью улучшения качества жизни больных. Ассоциированный с ВПЧ рак ротоглотки преимущественно возникает у пациентов молодого возраста без вредных привычек [3]. Несмотря на низкую степень дифференцировки опухоли и наличие в большинстве случаев регионарных метастазов, показатели выживаемости больных с данной патологией в 2 раза выше, чем больных с ВПЧ-отрицательными злокачественными новообразованиями этой локализации [4].

В связи с различиями в клиническом течении одного морфологического варианта рака, а также в прогнозе злокачественного новообразования ротоглотки с разными этиологическими факторами в международную классификацию Tumor, Nodus and Metastasis 8-го пересмотра было внесено дополнение — отдельное стадирование для ВПЧ-положительных опухолей [5].

Статус ВПЧ помогают определить выявление ДНК ВПЧ, экспрессии РНК ВПЧ E16/E7 и белка p16 в качестве суррогатного маркера, гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция (ПЦР) [6–11]. «Золотым стандартом» его выявления является определение экспрессии РНК ВПЧ E16/E7, которая указывает на активную транскрипцию вирусного онкогена внутри опухоли [11, 12]. Однако для выделения РНК для ПЦР в реальном времени требуются дополнительные этапы подготовки и большое количество опухолевых клеток. В связи с этим чаще используют определение экспрессии белка p16 и ВПЧ, гибридизацию *in situ*. Маркером интеграции ДНК ВПЧ в ядерную ДНК человека является экспрессия белка p16. При обнаружении диффузного ядерного и цитоплазматического окрашивания более чем в 70 % опухолевых клеток считаются p16-положительными [12].

Никаких различий в международной классификации TNM 7-го и 8-го пересмотров по категориям T (распространенность первичной опухоли) и N1–2 (вовлечение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), при условии отсутствия экстракапсулярного распространения (ЭКР —)) для ВПЧ-отрицательных опухолей нет. В TNM 8-го пересмотра стадия N3 подразделяется на N3a (регионарные метастазы размером >6 см, без ЭКР) и N3b (регионарные метастазы любого размера, с ЭКР), категория pN (с морфологически подтвержденным ЭКР) меняется на N3b.

Изменения по категории T коснулись исключительно ВПЧ-положительных опухолей. В TNM 7-го пересмотра было разделение на стадии cT4a и cT4b, а в классификации 8-го пересмотра они объединены в связи с отсутствием различий в показателях выживаемости [5].

Стадии T1, T2 и T3 для ассоциированного с ВПЧ и не ассоциированного с этим вирусом рака не разли-

чаются. В TNM 8-го пересмотра стадирование регионарных метастазов при p16-положительных опухолях кардинально изменилось. С учетом одинаковых показателей выживаемости пациентов с cN1, cN2a и cN2b эти стадии были объединены в категорию cN1 (метастаз в 1 ЛУ, размером <6 см, расположен на ипсилатеральной стороне). К стадии cN2 стали относить заболевание с наличием регионарных контралатеральных или билатеральных метастазов размером <6 см, а к стадии cN3 — с наличием метастазов размером >6 см.

На сегодняшний день у больных с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным раком используется одна тактика лечения, которая характеризуется высокой токсичностью, что зачастую приводит к прекращению или изменению терапии. В настоящее время существуют различные подходы к лечению рака ротоглотки как ранних стадий (T1–2), так и местно-распространенных форм. Основное внимание при выборе оптимального метода терапии уделяется сохранению формы и функции органа и, соответственно, качества жизни пациентов [13]. При раке ротоглотки ранней стадии возможно применение лучевого и хирургического лечения (трансоральной лазерной или роботической хирургии). При местно-распространенных злокачественных новообразованиях этой локализации также используют различные схемы и виды терапии.

В связи с лучшим прогнозом ВПЧ-положительных опухолей по сравнению с ВПЧ-отрицательными злокачественными новообразованиями рассматриваются вопросы деэскалации лечения. С учетом дифференцировки опухоли можно говорить о более высокой химио- и радиочувствительности опухолей, ассоциированных с ВПЧ, по сравнению с опухолями, не ассоциированными с данным вирусом, что могло бы изменить протоколы лечения и улучшить качество жизни пациентов без снижения онкологических результатов [5].

В настоящее время продолжают исследования по деинтенсификации лечения. К основным стратегиям деэскалации лучевой терапии (ЛТ) относят уменьшение токсичности лекарственного лечения за счет сокращения использования цитотоксических препаратов или их замены другими средствами, уменьшение дозы и объема ЛТ, а также деинтенсификация за счет применения малоинвазивных хирургических вмешательств.

### Лекарственная терапия

Исторически так сложилось, что химиолучевая терапия с использованием цисплатина занимает лидирующую позицию в лечении рака ротоглотки. Однако с учетом токсичности этого препарата были предприняты попытки его замены на цетуксимаб.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования III фазы RTOG 1016 [5], в которое включены 987 пациентов с T1–2N1–2 и T3–4N2–3. Они были

разделены на 2 группы: ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 70 Гр за 6 нед с введением цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 22-й дни) и терапии цетуксимабом в стандартных дозах. Общая выживаемость (ОВ) в группе цетуксимаба была ниже, чем в группе цисплатина (77,9 % против 84,6 %). При этом уровень токсичности (III–IV степени) был аналогичным (77,4 и 81,7 % соответственно). Также в 2019 г. были представлены аналогичные результаты рандомизированного исследования De-Escalate, в которое вошли 334 пациента. Двухлетняя выживаемость составила 89,4 % в группе цетуксимаба и 97,5 % в группе цисплатина [5].

Дизайн исследования RTOG 1016 отличался от дизайна De-Escalate циклами цисплатина: в 1, 22 и 43-й дни в аналогичной дозе (при одинаковой дозе ЛТ в течение 7 нед). В настоящее время продолжается исследование III фазы TROG 12.01 (NCT01855451) с похожим дизайном, в которое включены 189 пациентов. Планируемая дата его окончания — август 2023 г.

В связи с ухудшением показателей выживаемости пациентов при смене цисплатина на цетуксимаб ряд авторов предприняли попытку не заменять его, а снизить дозу. Так, в ходе исследования RTOG 0129 оценивали результаты уменьшения дозы цисплатина. Никаких различий в показателях ОВ при приеме высоких доз цисплатина (100 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 нед (3 дозы одновременно) со стандартным фракционированием (70 Гр в течение 7 нед) и цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед (2 дозы одновременно) с ускоренным фракционированием (72 Гр за 42 фракции в течение 6 нед) выявлено не было [14].

На основании представленных данных последних рандомизированных исследований можно сделать вывод о возможности уменьшения дозы цисплатина в группе низкого риска. На сегодняшний день он остается препаратом выбора только у пациентов, у которых невозможно использовать цисплатин.

### Снижение дозы лучевой терапии

Если 1-я стратегия деэскалации лечения направлена на снижение токсичности за счет уменьшения дозы препаратов или замены цитостатиков, то 2-я — на снижение дозы ЛТ.

В ходе исследования B.S. Chera и соавт. проводили ЛТ в СОД 60 Гр с еженедельным введением цисплатина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> (T0–3N0–2с) и последующим хирургическим этапом (биопсией первичного очага и лимфодиссекцией) у пациентов с низким риском прогрессирования заболевания. В 86 % случаев был получен полный ответ. Трехлетняя ОВ составила 95 % [15]. Согласно результатам последующего исследования, в которое были включены еще 114 пациентов, 2-летняя выживаемость без прогрессирования оказалась равна 88 % [16]. Наличие полного ответа в 86 % случаев подтверждает концепцию деинтенсификации лечения

в отобранной группе пациентов, однако возникает вопрос о показаниях.

Применение индукционной терапии позволяет оценить ответ опухоли на лечение и, соответственно, является предиктором эффективности ЛТ. У пациентов из группы низкого риска, ответивших на индукционную ХТ, можно снижать дозу ЛТ без ущерба для онкологической радикальности [5]. На основании выше-сказанного в настоящее время проводится несколько исследований, например ECOG 1308, в которое включены 90 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки III–IV стадии. На 1-м этапе проводили 3 курса индукционной ХТ (паклитаксел, цисплатин, цетуксимаб) и оценивали ее эффект. При полной регрессии опухоли дозу ЛТ снижали до 54 Гр. У пациентов с частичным ответом или стабилизацией СОД ЛТ составила 69,3 Гр с фракцией 2,1 Гр и еженедельным введением цетуксимаба. При этом 2-летняя выживаемость без прогрессирования и ОВ в группе ЛТ в СОД 54 Гр оказалась равной 80 и 94 % соответственно. Также было отмечено, что спустя 12 мес гораздо меньше пациентов испытывали трудности с глотанием в группе с ЛТ в СОД 54 Гр, чем в группе ЛТ в СОД 69,3 Гр: 40 % против 89 % [17, 18].

В 2017 г. в журнале Lancet были опубликованы результаты исследования II фазы, включавшего 45 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки III–IV стадии, которым проводили 2 курса индукционной ХТ (паклитаксел + карбоплатин) с последующим еженедельным введением паклитаксела в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> во время ЛТ. У больных с полным ответом на лечение после индукционной ХТ СОД ЛТ была снижена до 54 Гр, как и у больных с частичным ответом или без него (с 70 до 60 Гр). Запланированные циклы паклитаксела проведены у 37 (84 %) пациентов. У 7 больных дозы были редуцированы по разным причинам. При этом 2-летняя выживаемость без прогрессирования и локальный контроль составили 92 и 95 % соответственно. Обращает на себя внимание большое число пациентов с мукозитами III степени в группе ЛТ в СОД 54 Гр — 85 %, что сопоставимо с группой ЛТ в СОД 60 Гр — 86 % [5].

В 2021 г. было окончено еще одно интересное исследование III фазы — QUARTERBACK, — в которое вошли 395 пациентов с раком ротоглотки III–IV стадии. Больным проводили 3 курса индукционной ХТ (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Затем пациентов с ответом на лечение разделяли на 2 группы: ЛТ в СОД 6 Гр и в СОД 70 Гр с еженедельным введением карбоплатина (AUC 1,5). Выживаемость без прогрессирования в этих группах не различалась и составила 83,3 и 87,5 % соответственно [19].

В исследовании OPTIMA участвовали 62 пациента, которые были разделены на 2 группы: низкого (T1–3, N0–2b, курение ≤10 пачек) и высокого (T4 или N2c–3b, курение >10 пачек) риска развития прогрессирования.

Всем пациентам проводили 3 курса индукционной ХТ (паклитаксел, карбоплатин). В случае регрессии опухоли  $>50\%$  в группе низкого риска СОД ЛТ была уменьшена до 50 Гр. При частичной регрессии 30–50 % в группе низкого риска или при хорошем ответе на лечение (уменьшение объема опухоли  $\geq 50\%$ ) в группе высокого риска СОД ЛТ составила 45 Гр. Остальные пациенты получали стандартное химиолучевое лечение (СОД 75 Гр). Двухлетняя ОВ в группе низкого риска составила 100 %, в группе высокого риска – 97 % [20].

Окончательные выводы можно будет сделать только после завершения исследований, однако полученные данные демонстрируют довольно хорошую тенденцию к деинтенсификации лечения отобранной категории пациентов.

### Уменьшение объема облучения

Кроме снижения дозы ЛТ на первичный очаг рассматривается ее уменьшение на зону регионарного метастазирования, поскольку облучение шеи оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов. Так, в исследовании, опубликованном в 2016 г. и включавшем 200 пациентов, у 83 из которых был рак ротоглотки (у 17 – ВПЧ-положительный), была проведена рандомизация на 2 режима профилактической ЛТ регионарных зон: в СОД 50 и 40 Гр. Никаких различий в показателях 2-летней выживаемости выявлено не было, при этом в группе ЛТ в СОД 40 Гр дисфагия наблюдалась реже [21].

Авторы провели сравнительный анализ данных 233 пациентов (49 % – с раком ротоглотки), получивших лечение в 2009–2015 гг. У всех больных доза ЛТ при превентивном облучении ЛУ шеи была снижена до 40 Гр. Конечной точкой исследования стала оценка частоты развития рецидивов в зонах профилактического воздействия. Через 24 мес она составила 3,9 %. На основании полученных данных авторы рекомендовали электрооблучение регионарных зон в СОД 40 Гр, поскольку частота рецидивов в этой группе не отличалась от данного показателя в группе ЛТ в дозе 50 Гр [22].

Кроме деинтенсификации лечения за счет снижения дозы ЛТ в последнее время рассматриваются вопросы о его деэскалации и объеме облучения в группе низкого риска или с превентивной целью. Так, ряд авторов предложили ограничиться облучением ипсилатеральной регионарной зоны без ущерба для онкологической радикальности [23, 24]. Превентивное облучение контралатеральной регионарной зоны не рекомендуется, если риск субклинического регионарного метастазирования оценивается как низкий [25]. Это связано с тем, что при одностороннем облучении снижается вероятность развития радиоиндуцированных побочных эффектов, таких как ксеростомия, и, соответственно, улучшается качество жизни пациентов.

Несмотря на то что чаще всего конечной точкой всех исследований является локальный контроль, до сих пор ни в одном рандомизированном исследовании не было проведено сравнительного анализа одностороннего и двустороннего облучения. В метаанализе, опубликованном в 2017 г., проанализированы данные 1116 пациентов и выявлена корреляция частоты контралатерального рецидива с размером первичной опухоли и поражением средней линии [26].

В исследование Т. Kim и соавт. был включен 241 пациент с T1–2N0–2b, которым на I-м этапе выполняли тонзиллэктомию с последующей ЛТ. Ипсилатеральное облучение проведено 84 пациентам, билатеральное – 157. Показатели выживаемости в группах одностороннего и двустороннего облучения были схожими: общая 5-летняя выживаемость составила 92,8 и 94,0 % соответственно ( $p = 0,985$ ), безрецидивная – 80,5 и 94,2 % соответственно ( $p = 0,085$ ), локорегионарная инвазивная выживаемость без рецидивов (LRRFS) – 88,1 и 97,1 % соответственно ( $p = 0,083$ ), выживаемость без отдаленных метастазов (DMFS) – 92,7 и 97,0 % соответственно ( $p = 0,370$ ). Рецидива метастазов на контралатеральной стороне шеи у 61 пациента с T1–2N0–2a независимо от группы лечения выявлено не было. У больных с N2b ( $n = 79$ ) такие рецидивы чаще встречались в группе ипсилатерального облучения, чем в группе билатерального облучения (7,9 % против 0,0 %), но различия не были статистически значимыми ( $p = 0,107$ ). При ипсилатеральном облучении общая токсичность II степени и выше встречалась реже, чем при билатеральном облучении: острая – 45,7 % против 74,3 % ( $p = 0,001$ ), поздняя – 4,3 % против 31,4 % ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Расширяя горизонты деэскалации лечения, ряд авторов предлагают ограничить облучение не только контралатеральных лимфоколлекторов, но и наиболее важных зон на ипсилатеральной стороне. Так, при облучении зоны регионарного метастазирования под лучевое воздействие попадает поднижнечелюстная слюнная железа и часть тканей дна полости рта. В связи с этим необходимость обработки этой зоны при превентивном облучении была поставлена под сомнение.

Конечно, снижение дозы облучения зоны регионарного метастазирования влияет на качество жизни пациентов. В связи с этим были проведены несколько ретроспективных исследований для оценки баланса пользы и риска. На основании их результатов в некоторых случаях можно не проводить облучение ретрофарингеальных, контралатеральных ЛУ, а также ЛУ уровней IV, II, V [26–28]. Однако данные о деэскалации лучевой терапии при ВПЧ-положительном раке ротоглотки в литературе не представлены, поэтому делать выводы о селективном облучении ипсилатеральных ЛУ преждевременно.



В последнее время возрос интерес к иммунотерапии в онкологии. Был проведен ряд исследований, посвященных оценке результатов применения иммунопрепаратов в различных модификациях (REACH, JAVELIN, KEYNOTE-412, OPTIMA II, DEPEND). Наиболее значимым для p16-положительного рака ротоглотки является исследование OPTIMA II, окончание которого запланировано на 2023 г. В нем приняли участие пациенты, получавшие индукционную химиоиммунотерапию (карбоплатин, наб-паклитаксел и ниволумаб) с последующей трансоральной хирургией или ЛТ (СОД 50 Гр). По предварительным данным такое лечение эффективно: наблюдаются отличные онкологические результаты и низкая токсичность [29].

Конечно, использование индукционной ХТ и химиоиммунотерапии в комплексном лечении ВПЧ-положительного рака ротоглотки представляет огромный интерес, однако до получения отдаленных результатов данная опция возможна только в клинических исследованиях.

### Малоинвазивная хирургия

Немаловажная роль в деэскалации ЛТ принадлежит малоинвазивной хирургии: трансоральной лазерной микрохирургии и роботической хирургии. В связи с появлением новых эффективных методов хирургического лечения в настоящее время химиолучевой подход не является основным и уже не рассматривается как метод выбора в лечении больных раком ротоглотки. Изначально данные методики использовались лишь при ранних стадиях заболевания, и это позволяло избегать адъювантной ХТ, что благотворно сказывалось на качестве жизни пациентов.

Выживаемость в случае рака ранних стадий при использовании ЛТ варьирует от 68 до 90 % и зависит от локализации первичной опухоли [30, 31]. В то же время при выполнении трансоральной резекции с шейной лимфодиссекцией и адъювантной ЛТ у некоторых больных (до 60 %) показатели безрецидивной выживаемости составляют 83–95 % [32, 33]. Анализ опубликованных исследований по лечению рака ротоглотки ранних стадий, проведенный G.R. de Almeida и соавт., продемонстрировал сопоставимые результаты ЛТ и хирургического вмешательства: 2-летняя ОВ составила 84–96 и 82–94 % соответственно [33]. Данные лечебные тактики различаются только побочными эффектами. В связи с этим некоторые авторы справедливо отмечают, что хирургическое вмешательство при лечении рака ротоглотки имеет преимущество в случае, если оно проводится в самостоятельном плане. При комбинировании хирургического и химиолучевого лечения улучшения онкологических результатов не наблюдается, а число и тяжесть побочных эффектов увеличиваются.

Приверженцы хирургического лечения рака ротоглотки предлагают выполнять трансоральные опера-

тивные вмешательства, несмотря на то что в дальнейшем до 25 % больных в течение 1 года и 10 % больных в течение 2 лет вынуждены пользоваться назогастральным зондом для питания, а 80 % пациентам необходимо послеоперационное химиолучевое лечение. Однако хирургическое вмешательство на 1-м этапе помогает уточнить стадию заболевания, что позволяет правильно спланировать послеоперационное лечение. По данным R.V. Smith и соавт., после трансоральных оперативных вмешательств стадия болезни изменилась в 43 % случаях, что повлияло на тактику лечения в 21 % случаев [35]. Тем не менее авторы приводят впечатляющие показатели 2-летней безрецидивной и 5-летней ОВ: 94 и 78 % соответственно [35–38]. По данным W. Steiner и соавт., в случае применения послеоперационного химиолучевого лечения локальный контроль увеличивается с 80 до 91 % [39].

С учетом точного стадирования после хирургического лечения, выполненного на 1-м этапе, возможна стратификация риска при деинтенсификации лечения [40]. Это было оценено в рандомизированном исследовании ECOG 3311 II фазы, в которое вошли 511 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки. После хирургического лечения на 1-м этапе в зависимости от морфологических данных больные были рандомизированы на 4 группы. В 1-ю группу включены пациенты с низким риском прогрессирования заболевания (отрицательные границы резекции, N0–1, отсутствие ЭКР), не получавшие адъювантное лечение, во 2-ю и 3-ю — пациенты с промежуточным риском (границы резекции <3 мм, наличие 2–4 положительных ЛУ, ЭКР ≤1 мм, периневральной/лимфоваскулярной инвазии), получавшие адъювантную ЛТ в СОД 50 и 60 Гр соответственно, в 4-ю — пациенты с высоким риском (положительные границы резекции, наличие ЭКР >1 мм или ≥5 положительных ЛУ), которым проводили химиолучевую терапию в СОД 66 Гр с цисплатином в еженедельной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатином. Были получены обнадеживающие результаты в группе промежуточного риска: 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе адъювантной ЛТ в СОД 50 Гр составила 95 %, в группе адъювантной ЛТ в дозе 60 Гр — 95,9 % [41].

Похожее рандомизированное исследование PATNOS, включающее 242 пациента, основано на разделении пациентов на группы с учетом морфологических критериев. Больные с низким риском прогрессирования заболевания получают только хирургическое лечение на первичном очаге и регионарных зонах. Пациенты с промежуточным риском (T3, N2a–b, наличие периневральной или сосудистой инвазии или близких границ резекции) рандомизированы на 2 подгруппы: ЛТ в СОД 60 и 50 Гр соответственно. Больные с высоким риском (положительные границы резекции или наличие ЭКР) также разделены на 2 подгруппы: ЛТ в СОД

до 60 Гр с одновременным приемом цисплатина и аналогичной ЛТ, но без цисплатина [40]. Результаты этого исследования еще не представлены.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования MC1273, включавшего 80 пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки, у которых был неблагоприятный прогноз и которым на 1-м этапе проводилась операция. Больные были разделены на 2 группы: промежуточного риска (Т3N2, без ЭКР), ЛТ в СОД 30 Гр с еженедельным введением доцетаксела в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>, и высокого риска (Т3, с ЭКР), ЛТ в СОД 36 Гр с введением доцетаксела в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>. Двухлетний локорегионарный контроль в 1-й и 2-й группах составил 96,1 и 91,1 % соответственно [42].

С учетом противоречивых данных об отсутствии прогностической значимости ЭКР при ВПЧ-положительном раке ротоглотки некоторые авторы рассматривают возможность деинтенсификации лечения пациентов с данной патологией [43]. Так, в исследовании ADEPT (NCT01687413) предпринята попытка рандомизировать пациентов с раком ротоглотки, ассоциированным с ВПЧ, и наличием ЭКР на группы адъювантной химиолучевой терапии в дозе 60 Гр и ЛТ в дозе 60 Гр. Однако это испытание, к сожалению, было прекращено.

Новый подход к деэскалации адъювантной ЛТ рассматривается в исследовании D.J. Ма и соавт., в котором доза ЛТ была снижена до 30 и 36 Гр при еженедельном введении доцетаксела в дозе 15 мг/м<sup>2</sup>. Все пациенты имели положительный ВПЧ-статус, минимальное курение в анамнезе и отрицательные границы резекции. Больным была проведена операция на 1-м этапе. Лучевую терапию с режимом фракционирования с СОД от 1,5 до 30 Гр в течение 2 нед и еженедельным введением доцетаксела в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> получили 37 пациентов без ЭКР, ЛТ с режимом фракционирования с СОД от 1,8 до 36 Гр в течение 2 нед с аналогичной ХТ — 43 пациента с ЭКР. Двухлетняя безрецидивная выжива-

емость для этой когорты в целом составила 91,1 %, средний период наблюдения был равен 36 мес [42].

В связи с тем что были получены довольно высокие показатели 2-летней безрецидивной выживаемости, в настоящее время проводится исследование NCT02908477 (DART-HPV), в котором выполнена рандомизация по аналогичному режиму в сравнении со стандартным химиолучевым адъювантным лечением с применением цисплатина. Планируемая дата его окончания — 2024 г. Также в настоящее время выполняется исследование II фазы NCT03715946, направленное на анализ деэскалации адъювантной ХТ ВПЧ-положительного резектабельного рака ротоглотки после хирургического лечения с применением ниволумаба во время ЛТ и после ее окончания (6 введений). Дата окончания исследования — 2023 г.

### Заключение

На основании анализа данных литературы, посвященной ВПЧ-положительному раку ротоглотки, можно сделать лишь ограниченные выводы. Несмотря на благоприятный прогноз данной патологии по сравнению со злокачественными новообразованиями ротоглотки, не ассоциированными с ВПЧ, тактика лечения остается прежней. В случае рака ранних стадий с учетом одинаковой эффективности как ЛТ, так и малоинвазивных хирургических вмешательств, выбор тактики лечения остается за специалистом. Новые стратегии лечения, предполагающие использование малоинвазивных технологий, улучшают функциональные результаты только при их самостоятельном использовании. Несмотря на то что в ходе исследований II фазы были получены многообещающие данные относительно деинтенсификации терапии, делать выводы до получения результатов рандомизированных исследований III фазы преждевременно. Главное, необходимо обеспечить баланс между эффективностью лечения и качеством жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии. М.: РЛС-2004, 2004. [Davydov M.I. Encyclopedia of clinical oncology. Moscow: RADAR-2004, 2004. (In Russ.)].
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Oropharynx. Version 2.2018. Available at: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1).
3. Ragin C.C.R., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813–20. DOI: 10.1002/ijc.22851.
4. Allen C.T., Lewis J.S., El-Mofty S.K. et al. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope* 2010;120(9):1756–72. DOI: 10.1002/lary.20936.
5. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J. et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440–510. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
6. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Anderson W.F., Gillison M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612–9.
7. 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.

8. Corey A.S., Hudgins P.A. Radiographic imaging of human papillomavirus related carcinomas of the oropharynx. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl. 1):S25–40. DOI: 10.1007/s12105-012-0374-3.
9. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9. DOI: 10.1086/597755.
10. D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D. et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46(2):100–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004.
11. Vokes E.E., Agrawal N., Seiwert T.Y. HPV-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv344. DOI: 10.1093/jnci/djv344.
12. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
13. Harrison L.B., Sessions R.B., Kies M.S. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2014. 4<sup>th</sup> edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA.
14. Nguyen-Tan P.F., Zhang Q., Ang K.K. et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858–66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925.
15. Chera B.S., Amdur R.J., Tepper J.E. et al. Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2018;124(11):2347–54. DOI: 10.1002/cncr.31338.
16. Chera B.S., Amdur R.J., Green R. et al. Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(29):2661–9. DOI: 10.1200/JCO.19.01007.
17. Marur S., Li S., Cmelak A.J. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2016;35(5):490–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
18. Cmelak A., Li S., Marur S. et al. Symptom reduction from IMRT dose deintensification: Results from ECOG 1308 using the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey version 2 (VHNSS V2). *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):6021a.
19. Misiukiewicz K., Gupta V., Miles B.A. et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol* 2019;95:170–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.021.
20. Seiwert T.Y., Foster C.C., Blair E.A. et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(2):297–302. DOI: 10.1093/annonc/mdy522.
21. Nevens D., Duprez F., Daisne J.F. et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol* 2017;122(2):171–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.08.009.
22. Nevens D., Duprez F., Daisne J.-F. et al. Recurrence patterns after a decreased dose of 40Gy to the elective treated neck in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2017;123(3):419–23. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.03.003.
23. Al-Mamgani A., van Werkhoven E., Navran A. et al. Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: a literature-based critical review. *Cancer Treat Rev* 2017;59:102–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.004.
24. Jellema A.P., Slotman B.J., Doornaert P. et al. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient-rated xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2007;85(1):83–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.03.002.
25. Loganadane G., Kelly J.R., Lee N.C. et al. Incidence of radiographically occult nodal metastases in HPV+ oropharyngeal carcinoma: Implications for reducing elective nodal coverage. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(6):397–403. DOI: 10.1016/j.prro.2018.03.009.
26. Leeman J.E., Gutierrez S., Romesser P. et al. Sparing of high retropharyngeal nodal basins in patients with unilateral oropharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(4):254–9. DOI: 10.1016/j.prro.2016.11.002.
27. Tam M., Riaz N., Kannarunimit D. et al. Sparing bilateral neck level IB in oropharyngeal carcinoma and xerostomia outcomes. *Am J Clin Oncol* 2015;38(4):343–7. DOI: 10.1097/COC.0000000000000064.
28. Mohindra P., Urban E., Pagan J.D. et al. Selective omission of level V nodal coverage for patients with oropharyngeal cancer: clinical validation of intensity-modulated radiotherapy experience and dosimetric significance. *Head Neck* 2016;38(4):499–505. DOI: 10.1002/hed.23924.
29. Rosenberg A.J., Agrawal N., Pearson A. et al. Low risk HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with induction chemoimmunotherapy followed by TORS or radiotherapy. Multidisciplinary Head Neck Cancers Symposium; February 27–29, 2020; Scottsdale, AZ.
30. Garden A.S., Morrison W.S., Stugis E.M. et al. IMRT for oropharyngeal carcinoma: patient outcome and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):15–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.031.
31. Pernot M., Luporsi E., Hoffstetter S. et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):577–85. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00612-8.
32. Henstrom D.K., Moore E.J., Olsen K.D. et al. Transoral resection for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1231–8. DOI: 10.1001/archoto.2009.177.
33. De Almeida J.R., Byrd J.K., Wu R. et al. A systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2014;124(9):2096–102. DOI: 10.1002/lary.24712.
34. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R. et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2012;87(3):219–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.007.
35. Smith R.V., Schiff B.A., Garg M. et al. The impact of transoral robotic surgery on the overall treatment of oropharyngeal cancer patients. *Laryngoscope* 2015;125(10):S10–5. DOI: 10.1002/lary.25534.
36. Grant D.C., Hinni M.L., Salassa J.R. et al. Oropharyngeal cancer: a case of single modality with transoral laser microsurgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(12):1225–30. DOI: 10.1001/archoto.2009.185.
37. Haughey B.H., Hinni M.I., Salassa J.R. et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011;33(12):1683–94. DOI: 10.1002/hed.21669.
38. Moore E.J., Olsen S.M., Laborde R.R. et al. Long-term functional and oncologic results of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2012;87(3):219–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.10.007.

39. Steiner W., Fierek O., Ambrosch P. et al. Transoral laser microsurgery for squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):36–43. DOI: 10.1001/archotol.129.1.36.
40. Mirghani H., Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;8:4–11. DOI: 10.1016/j.ctro.2017.10.005.
41. Ferris R.L., Flaman Y., Weinstein G.S. et al. Transoral robotic surgical resection followed by randomization to low- or standard-dose IMRT in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: a trial of the ECOG-ACRIn Cancer Research Group (E3311). *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):6500a.
42. Ma D.J., Price K.A., Moore E.J. et al. Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1909–18. DOI: 10.1200/JCO.19.00463.
43. Sinha P., Lewis J.S., Piccirillo J.F. et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012;118(14):3519–30. DOI: 10.1002/cncr.26671

**ORCID автора / ORCID of author**

О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 22.11.21. **Принята к публикации:** 18.01.2022.

**Article submitted:** 22.11.21. **Accepted for publication:** 18.01.2022.