

DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Факторы риска развития плоскоклеточного рака слизистой головы и шеи в патогенезе и прогнозе заболевания: важность отказа от курения и концепция снижения вреда

А.И. Стукань¹⁻³, В.Н. Бодня^{1,4}, В.А. Порханов^{1,4}, Т.Ю. Семиглазова^{3,5}, О.Ю. Чухрай⁶, Е.А. Нефедова^{1,6}, О.Н. Нефедов⁶, Д.В. Ксенодочов⁶, С.Д. Максименко⁶

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №4 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Курение сигарет наряду с употреблением алкоголя, инфицированностью вирусами папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна–Барр является одним из основных факторов риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи. Также оно может способствовать вирус-ассоциированному канцерогенезу и влиять на клинические и прогностические особенности опухоли. Продолжение курения при установлении диагноза «плоскоклеточный рак головы и шеи» является негативным прогностическим фактором и способствует снижению показателей выживаемости пациентов.

Цель исследования — анализ статуса курения и влияния этиопатогенеза на молекулярные и клинические особенности у больных орофарингеальным плоскоклеточным раком (ОФПР).

Материалы и методы. У больных ОФПР выяснялись статус курения и уровень мотивации к отказу от него. Выполнено иммуногистохимическое исследование срезов опухоли с парафиновых блоков на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам α (ЭР α), лиганду рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), Bcl-2, p53 и p16. Также проанализировано процентное содержание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в стромальном компоненте опухоли (окраска гематоксилином и эозином).

Результаты. Из 113 пациентов с ОФПР 80 % больных были текущими курильщиками, в том числе 75 % больных с ВПЧ-положительным статусом опухоли. Мужчины с ОФПР статистически значимо чаще курят, чем женщины ($p = 0,001$), как и мужчины с данной патологией и положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,015$). Для курящих пациентов характерен больший размер первичной опухоли (T3–4), в том числе и для тех из них, у которых выявлен ВПЧ ($p = 0,015$). Положительный ВПЧ-статус опухоли связан с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом, псориазом) ($p < 0,05$). Высокий уровень TILs характерен для курильщиков, в том числе с p16+-статусом ($p < 0,05$), но не для всех пациентов с таким статусом. Положительная экспрессия ЭР α связана с p16+-статусом, а он — с отсутствием экспрессии p53 ($p < 0,05$). При проведении консервативной терапии регресс опухоли ассоциирован с размером первичной опухоли T1–2, p16+- статусом, женским полом, возрастом младше 55 лет, уровнем TILs $\geq 57,5$ %, уровнями экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2$ %, Bcl-2 ≥ 5 % и ЭР α ≥ 65 % ($p < 0,05$). При этом качество хорошей предиктивной модели достижения регрессии опухоли демонстрировали уровень TILs $\geq 57,5$ % (площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,796; чувствительность 78,6 %; специфичность 75 %) и ЭР α (AUC 0,725; чувствительность 65 %; специфичность 83 %).

Уровень мотивации к отказу от курения составил от 1 до 7 баллов по 10-балльной шкале мотивации у 89 % опрошенных. Только 10 пациентов были готовы отказаться от курения незамедлительно (10 баллов по шкале мотивации).

Заключение. Выявлена молекулярная гетерогенность ОФПР, в том числе в группе p16+-опухолей. Корреляцию клинично-молекулярных параметров с ответом на консервативную терапию можно использовать при планировании первичной терапии и более раннего применения хирургического лечения. Повысить уровень мотивации к отказу от курения у больных плоскоклеточным раком головы и шеи можно с помощью привлечения внимания к проблеме на каждом приеме врача, а также информирования о способах отказа от курения и лечебных подходах. У немотивированных пациентов может быть использована концепция снижения вреда курения, предполагающая замену сигарет на электронные системы нагревания табака, исключающие канцерогенное влияние его продуктов горения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротоглотки, статус курения, p16-статус, концепция снижения вреда от курения

Для цитирования: Стукань А.И., Бодня В.Н., Порханов В.А. и др. Факторы риска развития плоскоклеточного рака слизистой головы и шеи в патогенезе и прогнозе заболевания: важность отказа от курения и концепция снижения вреда. Опухоли головы и шеи 2023;13(4):101–15. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Risk factors for head and neck squamous cell carcinoma in disease pathogenesis and prognosis: the importance of smoking cessation and the concept of harm reduction

A.I. Stukan¹⁻³, V.N. Bodnya^{1, 4}, V.A. Porkhanov^{1, 4}, T. Yu. Semiglazov^{3, 5}, O. Yu. Chukhray⁶, E.A. Nefedova^{1, 6}, O.N. Nefedov⁶, D.V. Xenodokhov⁶, S.D. Maksimenko⁶

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²City Polyclinic No. 4 of Krasnodar, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia;

³N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S. V. Ochapovsky; 167 1st May St., Krasnodar 350086, Russia;

⁵I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁶Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasia Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Introduction. Cigarette smoking along with alcohol consumption, infection with human papilloma (HPV) and the Epstein–Barr viruses, is one of the main risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. It can also contribute to virus-associated carcinogenesis and affect the clinical and prognostic features of the tumor. Continued smoking at diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma is a negative prognostic factor and contributes to reduced patient survival rates.

Aim. To analyze the smoking status and the effect of etiopathogenesis on molecular and clinical features in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC).

Materials and methods. In patients with OPSCC, the smoking status and the level of motivation to its cessation were clarified. Immunohistochemical analysis of tumor sections from paraffin blocks from the ThermoScientific immunohistostainer was performed using monoclonal antibodies to estrogen receptors α (ER α), programmed death-ligand 1 (PD-L1), Bcl-2, p53 and p16. The percentage of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the stromal component of the tumor (hematoxylin and eosin staining) was also analyzed.

Results. Of 113 patients with OPSCC, 80 % of patients were current smokers, including 75 % of patients with HPV-positive tumor status. Men with OPSCC were statistically significantly more likely to smoke than women ($p = 0.001$), as were men with HPV-positive tumor ($p = 0.015$). Smoking patients were characterized by a larger size of the primary tumor (T3–4), including those with HPV ($p = 0.015$). Positive HPV status of the tumor is associated with autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, psoriasis) ($p < 0.05$). A high level of TILs is characteristic of smokers, including those with p16+-status ($p < 0.05$), but not for all patients with this status. The positive expression of ER α is associated with p16+-status, and the latter is associated with the absence of p53 expression ($p < 0.05$). During conservative therapy, tumor regression is associated with the primary tumor size T1–2, p16 + status, female sex, age less than 55 years, TILs level ≥ 57.5 %, PD-L1 expression levels on tumor cells ≥ 2.2 %, Bcl-2 ≥ 5 % and ER α ≥ 65 % ($p < 0.05$). At the same time, quality of good predictive model for tumor regression showed a TILs level of ≥ 57.5 % (area under curve, AUC) 0.796; sensitivity 78.6 %; specificity 75 %) and ER α (AUC 0.725; sensitivity 65 %; specificity 83 %).

The level of motivation to quit smoking ranged from 1 to 7 points according the 10-point motivation scale in 89 % of respondents. Only 10 patients were ready to quit smoking immediately (10 points on the motivation scale).

Conclusion. Molecular heterogeneity of OPSCC was revealed, including in the group of p16+-tumors. Correlation of clinical and molecular parameters with response to conservative therapy can be used in planning of primary therapy and earlier use of surgical treatment. The level of motivation to quit smoking in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck may be increased by drawing attention to the problem at each doctor's appointment as well as by informing

about how to quit smoking and therapeutic approaches. In unmotivated patients, the concept of reducing the harm of smoking can be used involving the replacement of cigarettes with electronic tobacco heating systems, eliminating the carcinogenic effect of its combustion products.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, smoking status, p16-status, harm reduction concept of smoking

For citation: Stukan A.I., Bodnya V.N., Porkhanov V.A. et al. Risk factors for head and neck squamous cell carcinoma in disease pathogenesis and prognosis: the importance of smoking cessation and the concept of harm reduction. *Opu-kholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2023;13(4):101–15. (In Russ.). DOI: <https://orcid.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-101-115>

Введение

Курение сигарет наряду с употреблением алкоголя, инфицированностью вирусами папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна–Барра — основные факторы риска развития рака головы и шеи. На момент установления диагноза многие пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) являются текущими курильщиками. Как известно, сигаретный дым содержит более 300 канцерогенных соединений. К ним относят ароматические углеводороды (бензпирен) и N-нитрозоамины (4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) и N-нитрозонорникотин (NNN)). Они образуются при горении табака, влияют на слизистую верхних дыхательных путей и вызывают повреждение реплицирующихся клеток эпителия [1]. Риск развития ПРГШ при выкуривании более 1 упаковки сигарет в день увеличивается в 13 раз и существенно снижается при отказе от курения [2]. У онкологических пациентов показано влияние курения на исход и эффективность лечения. *In vivo* сигаретный дым повышает агрессивность опухолевой клетки путем промотирования клеточной пролиферации, миграции, инвазивности, метастазирования и ангиогенеза [3, 4]. Также курение влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов [5, 6]. У злостных курильщиков по сравнению с мало курящими или некурящими пациентами во время лечения медиана продолжительности жизни снижается почти в 2 раза, причем у текущих курильщиков наблюдается более высокий риск прогрессирования заболевания, чем у бывших курильщиков. Продолжение курения после окончания лечения ПРГШ является негативным прогностическим фактором, снижает показатели выживаемости и продолжительность безрецидивного периода [2]. При этом крайне редко в исследованиях изучается прогностическая роль сочетания ВПЧ-позитивного статуса и курения [7, 2].

По данным исследований, именно в случае отказа от курения пациенты с ПРГШ живут дольше, чем текущие курильщики [8]. Также выявлено негативное влияние этой привычки на эффективность лучевой терапии при местно-распространенном раке головы и шеи. При отказе от курения до проведения дистанционной лучевой терапии выявлены меньше рецидивов и вторичных злокачественных новообразований,

чем при продолжении курения [9]. По данным систематического обзора исследований, включающего данные 6332 пациентов, у больных ПРГШ, продолжающих курить, повышается риск локорегионарного прогрессирования и смерти. Также продолжение курения может способствовать повышению частоты развития поздних токсических реакций [10].

Длительное курение оказывает неблагоприятное воздействие на метаболизм многих цитотоксических препаратов в печени, что влияет на их эффективность и увеличивает частоту развития осложнений. Полициклические ароматические углеводороды табачного дыма индуцируют ускоренный клиренс ключевых ферментов цитохрома P450. С учетом в целом узкого спектра терапевтических возможностей системной лекарственной терапии различных солидных опухолей даже небольшие изменения их концентрации в плазме крови у курильщиков могут повлиять на эффективность лечения. Курение табака значительно увеличивает риск возникновения нежелательных явлений у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, может привести к длительному заживлению, расхождению швов и инфицированию раны. Метаанализ 11 рандомизированных исследований показал, что предоперационные мероприятия по отказу от курения, включая проведение индивидуального консультирования не менее чем за 4 нед до операции и никотинозаместительную терапию, значительно снижают риск развития послеоперационных осложнений [11].

Курение может быть дополнительным фактором канцерогенеза ПРГШ, ассоциированным с ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР). Сочетание сигаретного дыма и ВПЧ ВР индуцирует повреждение ДНК и увеличивает экспрессию онкопротеинов E6 и E7 на моделях рака, способствует вирусной интеграции в геном хозяина, усиливая генетические повреждения. Сигаретный дым, как и ВПЧ ВР, является индуктором окислительного стресса, способствует выработке активных форм кислорода — перекиси водорода, оксида азота и супероксида, которые меняют окислительно-восстановительный баланс клеток. Это приводит к изменению экспрессии генов регуляции редокс-чувствительных белков, многие из которых вовлечены в канцерогенез. Семейство супероксиддисмутаза (SOD) катализирует дисмутацию

супероксида в перекись водорода и кислород. В частности, белок супероксиддисмутаза марганца 2 (SOD2) обладает самой высокой антиоксидантной активностью в митохондриях по сравнению с другими членами семейства SOD. Высокий уровень SOD2 описан у курильщиков с ПРГШ с экспрессией E6 ВПЧ 16-го типа. Показано, что при ВПЧ-положительном ПРГШ у курильщиков прогноз заболевания хуже, чем у некурящих больных [12]. Таким образом, выявление прогностической роли факторов риска развития ПРГШ и их комбинаций является важным для индивидуализации подходов к диагностике и лечению заболевания.

Цель исследования — анализ статуса курения и влияния этиопатогенеза на молекулярные и клинические особенности у больных орофарингеальным плоскоклеточным раком (ОФПКР).

Материалы и методы

В исследование вошли 113 больных ОФПКР. Критерии включения:

- ранний и местно-распространенный рак ротоглотки;
- известный p16-статус, статус и стаж курения, мотивация к отказу от курения;
- доступность гистологического материала первичной опухоли;
- возраст старше 18 лет.

Критерий исключения из исследования: гистологический материал неудовлетворительного качества или его отсутствие.

Проводилось иммуногистохимическое исследование срезов с парафиновых блоков на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (ЭР) (clone SP1, Novocastra (Leica)), Bcl-2 (clone 6072851 Leica, 1:50), p53 (clone 6066511 LabVision, 1:100), p16 (INK4 BioGenex clone, 1:25), лиганду рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) (clone SP263, Ventana Medical Systems Roche) и системы визуализации HistoFine Universal Immuno-peroxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit. Статус ВПЧ оценен по суррогатному маркеру экспрессии p16INK4a. Положительный ВПЧ-статус устанавливался при ядерно-цитоплазматической положительной экспрессии более 70 % клеток включительно.

Также анализировали содержание в стромальном компоненте опухоли опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) (окраска гематоксилином и эозином). Учитывали процент площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. При подсчете иммунных клеток принимали во внимание лимфоидные и гистиоцитарные элементы, непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками и расположенные в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат

не учитывался. Использованы 3 категории инфильтрации: низкая — 0–10 % (1 балл), промежуточная — 11–49 % (2 балла) и высокая — 50–100 % (3 балла) [5]. Значения экспрессии маркеров Bcl-2, p53, ЭР оценены как процент окрашенных опухолевых клеток. При определении экспрессии PD-L1 учитывали как отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток (tumor proportion score, TPS), так и отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток (combined positive score, CPS).

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22. С помощью анализа таблиц сопряженности оценена зависимость исходов от факторов риска. Статистическую достоверность корреляции определяли с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, применен метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. В связи с ненормальностью распределения признака согласно критерию Колмогорова–Смирнова использованы методы непараметрической описательной статистики, оценены медианы с интерквартильным размахом. При сравнительном анализе применялся непараметрический анализ (U-критерий Манна–Уитни). Поиск значений переменных, предсказывающих событие, выполнен с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализа).

Результаты

По результатам промежуточного анализа в исследование включены 113 больных ОФПКР, большинство из которых были мужчинами (72 %). Медиана возраста составила 56 лет (49–62 года): минимальный возраст — 36 лет, максимальный — 75. В основном опухоль локализовалась в области боковой стенки ротоглотки без дополнительного уточнения (33 % случаев), корне языка (25 % случаев) и небных миндалинах (23 % случаев). Первичное поражение регионарных лимфатических узлов с гиперэкспрессией p16 без выявленного первичного очага установлено в 8 (7 %) случаях, при этом у 5 пациентов по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, обнаружен первичный очаг в небных миндалинах.

В целом положительный p16-статус в представленной когорте обнаружен в 69 % случаев. Однако для достижения единообразия в сравнении факторов все опухоли стадированы согласно классификации p16-отрицательного рака ротоглотки. При гистологическом исследовании уровень инфильтрации TILs в большинстве случаев (70 %) составил 3 балла. При выяснении анамнеза у пациентов установлено наличие

сопутствующих заболеваний, в частности хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) и/или В (ХВГ В) (13 % случаев), перенесенного туберкулеза легких. Аутоиммунный тиреоидит выявлен у 10, псориаз — у 3, вторая опухоль — у 3 пациентов. Первичная консервативная терапия назначена 99 (87,6 %) пациентам, из них индукционная химиотерапия проведена в 37 % случаев, остальным больным выполнена лучевая или химиолучевая терапия с радиомодификацией высокодозным цисплатином (суммарная доза 100–200 мг/м²). Подтвержденный полный ответ при проведении КТ согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1) и полный метаболический регресс по данным ПЭТ-КТ спустя 3 мес после окончания лечения отмечены у 47 (49 %) пациентов, которым назначено первичное консервативное лечение (табл. 1).

При оценке анамнеза заболевания у всех пациентов выяснялись статус и стаж курения. На момент выявления ОФПКР текущими курильщиками являлись 91 (81 %) больной. Пять из 22 некурящих пациентов сообщили об отказе от курения более чем за 10 лет до установления диагноза. Большинство больных (66 %) имели стаж курения 10–20 пачка/лет, злостными курильщиками (≥ 20 пачка/лет) были 23 % курящих больных. Из 78 пациентов с ВПЧ-положительным ОФПКР большинство (75 %) пациентов оказались активными курильщиками на момент установления

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных орофарингеальным плоскоклеточным раком ($n = 113$)

Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma ($n = 113$)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
мужской men's	82
женский women's	31
Первичная локализация опухоли: Primary tumor location:	
боковая стенка ротоглотки oropharyngeal lateral wall	37
корень языка root of tongue	28
небные миндалины palatal tonsils	26
задняя стенка ротоглотки posterior oropharyngeal wall	2
мягкое небо soft palate	1
лимфатические узлы lymph nodes	8

p16-статус: p16 status:	
отрицательный negative	35
положительный positive	78
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade:	
G ₁	10
G ₂	49
неизвестно unknown	54
Инфильтрация опухоли лимфоцитами: Tumor infiltration by lymphocytes:	
1 балл 1 point	17
2 балла 2 points	16
3 балла 3 points	80
Первичная распространенность заболевания (p16–) (по классификации Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-го издания): Primary disease prevalence (p16–) (according the Tumor, Nodus, and Metastasis (TNM) 8 th edition):	
Tx	3
T1	9
T2	36
T3	53
T4	10
N0	50
N1	39
N2	22
N3	2
M0	110
M1	3
Сопутствующие заболевания: Comorbidities:	
перенесенная подтвержденная инфекция COVID-19 past confirmed COVID-19 infection	2
ХВГ В/ХВГ С/туберкулез CVH B/CVH C/tuberculosis	2/13/2
аутоиммунный тиреоидит autoimmune thyroiditis	4
вторая опухоль (рак гортани/прямой кишки/предстательной железы/почки) second tumor (laryngeal/rectal/prostate/kidney cancer)	7
ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь ischemic heart disease, hypertensive disease	
псориаз psoriasis	3
сахарный диабет 2-го типа type 2 diabetes	2
ВИЧ-инфекция HIV infection	1
язвенная болезнь желудка peptic ulcer	5

Окончание табл. 1
The end of table 1

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Первичная терапия: Primary therapy:	
индукционная ХТ induction CT	36
ХЛТ (ДЛТ) CRT (RRT)	63
паллиативная терапия 1-й линии first-line palliative therapy	1
хирургическое лечение surgical treatment	13
Схемы индукционной ХТ: Induction CT regimens:	
TRF	28
паклитаксел + карбоплатин paclitaxel + carboplatin	3
цисплатин + 5-фторурацил cisplatin + 5-fluorouracil	2
паклитаксел + карбоплатин + цету- ксимаб paclitaxel + carboplatin + cetuximab	3
Ответ на первичное консервативное лечение (ХЛТ, ДЛТ, ХТ): Response to primary conservative treatment (CRT, RRT, CT):	
полный регресс опухоли complete tumor regression	47
частичный ответ/стабилизация partial response/stabilization	39
локорегионарное прогрессирование locoregional progression	2
прогрессирование в виде отдаленных метастазов progression as distant metastases	3
Остаточная опухоль: Residual tumor:	
есть is present	52
нет is absent	47

Примечание. ХВГ В – хронический вирусный гепатит В; ХВГ С – хронический вирусный гепатит С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ХЛТ – химиолучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; ХТ – химиотерапия.
Note: CVH B – chronic hepatitis B; CVH C – chronic hepatitis C; HIV – human immunodeficiency virus; CRT – chemoradiotherapy; RRT – remote radiation therapy; CT – chemotherapy. chronic viral hepatitis.

диагноза. В ходе беседы с лечащим врачом всем больным сообщили о влиянии курения на развитие заболевания и необходимости отказа от этой привычки. Однако все равно ни один пациент не бросил курить. Уровень мотивации к отказу от курения в представленной когорте в основном был низким и умеренным и составил от 1 до 7 баллов по 10-балльной шкале мотивации у 77 % опрошенных. При этом 1 балл характеризует полное отсутствие мотивации, а 10 баллов –

самостоятельно высказанное уверенное желание бросить курить сегодня. Также выделены подгруппы курящих пациентов в зависимости от возраста (моложе и старше 45 лет) (табл. 2).

Таблица 2. Статус и стаж курения больных орофарингеальным плоскоклеточным раком

Table 2. Smoking status and experience in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma

Показатель Parameter	Число пациен- тов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Статус курения на момент установления диагноза: Smoking status at diagnosis:	
курят smoking	91 (80)
не курят not smoking	22 (20)
Стаж курения, пачка/лет: Smoking experience, pack/years:	
<10	10 (11)
10–20	60 (66)
≥20	21 (23)
Статус курения пациентов с положи- тельным p16-статусом (n = 78): Smoking status of p16 positive patients (n = 78):	
курят smoking	59 (75)
не курят not smoking	19 (25)
Информирование о необходимости отказа от курения Informing about the necessity of smoking cessation:	91 (100)
проведено performed	0
не проведено not performed	
Информирование о лечебных мероприятиях по отказу от курения: Informing about therapeutic measures for smoking cessation:	
проведено performed	15 (16)
не проведено not performed	76 (84)
Мотивация пациента к отказу от куре- ния (оценка по шкале мотивации): Patient motivation to quit smoking (motivation scale score):	
сильная/очень сильная (8–10 баллов) strong/very strong (8–10 points)	10 (11)
умеренная (4–7 баллов) moderate (4–7 points)	66 (72)
низкая/нет мотивации (1–3 балла) low/no motivation (1–3 points)	15 (17)
Возраст курящих пациентов: Age of smokers:	
до 45 лет (включительно) up to 45 years (inclusive)	22 (24)
старше 45 лет (включительно) older than 45 years	69 (76)

Далее проанализирована корреляция известных этиопатогенетических факторов ПРГШ с клинико-эпидемиологическими характеристиками пациентов, в том числе сочетания курения и ВПЧ-положительного статуса. Решено выделить группы по сопутствующим заболеваниям, наиболее часто выявляемым у больных ПРГШ и влияющим на иммунологический статус. Так, в группу иммунодефицитных состояний вошли больные с выявленными и перенесенными инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии (ХВГ С и ХВГ В, туберкулезом в анамнезе, ВИЧ и COVID-19), а также вторыми опухолями. Кроме того, выделена подгруппа аутоиммунных состояний, в которую включены пациенты с аутоиммунным тиреоидитом и псориазом. Возрастные заболевания (ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь) было решено исключить из группы в связи с возможным влиянием на план лечения и снижением его интенсификации.

Мужчины статистически значимо чаще были курильщиками ($p = 0,001$) по сравнению с женщинами и при положительном ВПЧ-статусе чаще курили на момент установления диагноза ($p = 0,015$). На размер первичной опухоли не влиял ВПЧ-статус, однако у курильщиков как с ВПЧ-положительным, так и с ВПЧ-отрицательным статусом в основном наблюдался размер первичной опухоли T3–4 ($p < 0,05$). Степень дифференцировки опухоли G₂ ассоциирована с положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,023$). Курение и ВПЧ-статус не коррелировали с сопутствующими заболеваниями, однако статистически значимо ВПЧ-положительная опухоль была связана с наличием аутоиммунного заболевания (аутоиммунного тиреоидита, псориаза) ($p < 0,05$) (табл. 3).

В ходе анализа различий уровня экспрессии маркеров иммунного ответа и механизма клеточной гибели обнаружено, что у курящих пациентов ближе к статистической значимости более низкая экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) ($p = 0,097$) и более высокий уровень TILs ($p < 0,001$) по сравнению с некурящими пациентами. При положительном ВПЧ-статусе характерны более высокие уровень экспрессии ЭР ($p = 0,004$) и содержание TILs, чем при отрицательном ВПЧ-статусе ($p = 0,004$). Вероятно, это связано с большим числом курящих пациентов с ВПЧ-положительной опухолью. Данное предположение подтверждается тем, что в ВПЧ-положительной опухоли у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами выявлен более высокий уровень TILs ($p < 0,001$), а также более низкий уровень экспрессии p53 ($p = 0,05$) (табл. 4).

В целом курение статистически значимо было связано с высоким уровнем TILs (3 балла), что также выявлено при ВПЧ-положительном статусе опухоли у курильщиков ($p < 0,05$), но не для всей группы ВПЧ-положительного рака. Также у женщин чаще наблюдалось высокое содержание TILs (3 балла) в опухоли ($p = 0,01$). Поло-

жительная экспрессия ЭР (> 1 %) связана с p16-положительным статусом опухоли ($p = 0,029$). При p16+ в общей группе и группе курильщиков опухоль характеризовалась отсутствием экспрессии p53 ($p < 0,05$), на что, вероятно, влияет большое число курящих пациентов в группе ВПЧ+-рака. Сочетание факторов развития ПРГШ – курения или положительного ВПЧ-статуса с иммунодефицитными заболеваниями (ХВГ, туберкулезом, ВИЧ, COVID-19) – не влияло на молекулярные особенности опухоли, за исключением связи положительного p16-статуса у больных ХВГ/туберкулезом/ВИЧ/COVID-19 с положительной экспрессией антиапоптотического маркера Bcl-2 ($p = 0,05$) (табл. 5).

ROC-анализ показал, что на полный регресс опухоли влияют размер первичной опухоли T1–2 ($p = 0,006$), положительный p16-статус ($p = 0,02$), женский пол ($p = 0,002$), возраст младше 55 лет ($p = 0,004$), TILs $\geq 57,5$ % ($p < 0,001$), уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2$ % ($p = 0,042$), Bcl-2 ≥ 5 % ($p = 0,015$) и ЭР ≥ 65 % ($p < 0,001$). При этом качеством хорошей модели обладают уровень TILs $\geq 57,5$ % (площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,796; чувствительность 78,6 %; специфичность 75 %) и экспрессия ЭР ≥ 65 % (AUC 0,725; чувствительность 65 %; специфичность 83 %). Статус курения в общей когорте и группе пациентов с ВПЧ-положительным ОФПКР не влияет на достижение полного регресса опухоли (табл. 6; см. рисунок).

Обсуждение

В представленном нами исследовании показано, что в целом при установлении диагноза необходимо выяснить статус и стаж курения, а также мотивацию к отказу от этой привычки у пациентов с ОФПКР. Текущими курильщиками были 80 % больных с данной патологией и 75 % больных ВПЧ-положительным ОФПКР. Мужчины статистически значимо чаще были курильщиками ($p = 0,001$), чем женщины, что наблюдалось и при положительном ВПЧ-статусе опухоли ($p = 0,015$). Для курильщиков характерен больший размер первичной опухоли (T3–4) ($p = 0,001$), как и для курящих пациентов с положительным ВПЧ-статусом ($p = 0,015$). Частота выявления иммунодефицитных состояний (ХВГ С, ХВГ В, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, перенесенного COVID-19) не зависела от статуса курения и ВПЧ-статуса. Тем не менее только при ВПЧ-положительной опухоли выявлены аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, псориаз) ($p < 0,05$), что согласуется с мировыми данными о влиянии сопутствующих заболеваний на этиопатогенез ПРГШ [13, 14]. Высокий уровень TILs характерен для курильщиков, в том числе и с ВПЧ-положительным статусом ($p < 0,05$), но не для всей группы ВПЧ-положительного рака. Эти данные, безусловно, подтверждают наличие молекулярной и прогностической гетерогенности ВПЧ-положительного рака [15]. Также высокий уровень TILs связан с женским

Таблица 3. Связь клинико-эпидемиологических параметров с этиологическими факторами рака ротоглотки

Table 3. Relation of clinical and epidemiological parameters with etiological factors of oropharyngeal cancer

Показатель Parameter	p16-статус p16 status		p	Статус курения Smoking status		p	Статус курения при p16+ Smoking status at p16+		p
	p16—	p16+		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers	
Пол: Gender: мужской men's женский women's	24 1	48 30	0	9 13	73 18	0,001	7 12	41 18	0,015
Размер первичной опухоли: Primary tumor size: T1—2 T3—4	10 25	35 43	0,145	16 6	29 62	0,001	15 4	20 39	0,001
Метастазы в регионарных лимфатических узлах: Metastases in regional lymph nodes: N0 N+	16 19	34 44	0,842	11 11	39 52	0,635	9 10	25 34	0,794
Степень дифференцировки опухоли: Tumor grade: G ₁ G ₂	7 13	3 36	0,023	2 15	8 34	0,708	1 13	2 23	1,000
Сопутствующие и иммунодефицитные заболевания (ХВГ В/С, туберкулез, COVID-19, ВИЧ): Concomitant and immunodeficiency diseases (CVH V/C, tuberculosis, COVID-19, HIV): нет is absent есть is present	32 3	64 14	0,261	20 2	19 3	0,518	17 2	47 12	0,497
Сопутствующие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тирео- идит, псориаз): Concomitant autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, psoriasis): нет is absent есть is present	35 0	68 10	0,030	19 3	84 7	0,406	16 3	52 7	0,699

Примечание. ХВГ В — хронический вирусный гепатит В; ХВГ С — хронический вирусный гепатит С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Note: CVH B — chronic hepatitis B; CVH C — chronic hepatitis C; HIV — human immunodeficiency virus.

Таблица 4. Уровень экспрессии молекулярных маркеров в зависимости от этиологии опухоли

Table 4. Level of molecular marker expression by tumor etiology

Показатель Parameter	Статус курения Smoking status		p	p16-статус p16 status		p	Статус курения при p16+ Smoking status at p16+		p
	Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers		p16–	p16+		Некурящие Non-smokers	Курящие Smokers	
PD-L1 (CPS), медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % PD-L1 (CPS), median (Q_{25} ; Q_{75}), %	5 (2,7; 23)	4 (2; 7)	0,193	0,5 (0,5; 16)	4 (2; 7)	0,682	5 (2,7; 23)	4 (2; 7)	0,368
PD-L1 (TPS), медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % PD-L1 (TPS), median (Q_{25} ; Q_{75}), %	4,5 (1,7; 19)	2,7 (0,87; 3,5)	0,097	0,5 (0,25; 4)	2,7 (0,87; 4,6)	0,168	4,5 (4,3; 25)	2 (0,12; 3)	0,110
TILs, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % TILs, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	15 (7; 87)	70 (37; 90)	0,000	40 (20; 60)	70 (42; 90)	0,004	17,5 (7; 87)	75 (55; 90)	0,000
p53, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % p53, median, (Q_{25} ; Q_{75}), %	5 (0; 80)	0 (0; 10)	0,117	0 (0; 75)	0 (0; 15)	0,582	5 (0; 80)	0 (0; 10)	0,05
Bcl-2, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % Bcl-2, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	0 (0; 95)	60 (0; 85)	0,964	0 (0; 70)	0 (0; 85)	0,096	0 (0; 95)	60 (0; 85)	0,366
Эстроген, медиана (Q_{25} ; Q_{75}), % Estrogen, median (Q_{25} ; Q_{75}), %	60 (0; 80)	50 (0; 70)	0,308	10 (0; 72)	70 (0; 90)	0,004	60 (0; 80)	70 (50; 90)	0,177

Примечание. PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; CPS — combined positive score, отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток; TPS — tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток; Q_{25} —25-й квартиль; Q_{75} —75-й квартиль.

Note. PD-L1 — programmed death-ligand 1; TILs — tumor-infiltrating lymphocytes; CPS — combined positive score, ratio of number of cells that have PD-L1 on their surface to total number of tumor cells; TPS — tumor proportion score, ratio of number of tumor cells with PD-L1 expression to total number of tumor cells; Q_{25} —25th quartile; Q_{75} —75th quartile.

полом ($p = 0,01$). Положительная экспрессии ЭР ($>1\%$) ассоциирована с p16-положительным статусом опухоли ($p < 0,05$). По данным литературы, экспрессия рецептора ЭР признается важным фактором канцерогенеза опухоли ротоглотки при интеграции ВПЧ в геном и демонстрирует прогностическую значимость [16]. Опухоль с ВПЧ-положительным статусом у курильщиков характеризуется более высоким уровнем TILs и меньшим уровнем экспрессии p53 ($p < 0,05$). Эти особенности также основаны на гетерогенности этиопатогенеза рака ротоглотки с формированием разных основ локальной иммунной супрессии [13, 14].

На регресс опухоли влияют размер первичной опухоли T1–2, положительный p16-статус, женский пол, возраст младше 55 лет, TILs $\geq 57,5\%$, уровни экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 2,2\%$, Bcl-2 $\geq 5\%$ и ЭР $\geq 65\%$. При отсутствии этих факторов в первичной терапии целесообразно применить хирургическую тактику. По результатам нашего исследования статус курения в общей когорте при положительном ВПЧ-статусе не влияет на достижение полного регресса опухоли. Однако, по данным литературы, все же курение в целом обладает негативной предиктивной и прогностической ролью в отношении эффективности лечения [8–11]. В продолжение представленного ис-

следования нами запланирован анализ влияния факторов риска и их сочетаний на отдаленные результаты лечения больных ОФПКР. Вероятно, для получения более полной информации целесообразно учитывать бывших курильщиков и стаж курения, а также употребление алкоголя в дополнение к статусу курения.

Неспособность помочь пациентам отказаться от курения является серьезным ограничением эффективности лечения больных ПРГШ. Несмотря на рутинное выяснение статуса курения, лишь немногие онкологи готовы мотивировать больных к отказу от этой пагубной привычки, предоставить консультацию о способах избавления от нее и назначить лекарственную терапию. Основными препятствиями являются осознание невозможности влиять на психологические особенности пациента и нежелание больных освободиться от никотиновой зависимости [17]. Тем не менее, по данным зарубежной литературы, большинство текущих курильщиков заинтересованы в отказе от курения и мотивированы к этому [18–21]. Степень никотиновой зависимости можно оценить с помощью теста Фагерстрема (Fagerstrom test for nicotine dependence, FTND). Резкое прекращение курения без вспомогательных средств является наиболее распространенным и эффективным методом отказа от курения [22]. В нашем исследовании

Таблица 5. Связь этиопатогенетических факторов и их сочетаний с молекулярными особенностями орофарингеального плоскоклеточного рака
Table 5. Relation of etiopathogenetic factors and their combinations with molecular features of oropharyngeal squamous cell carcinoma

Показатель Parameter	Уровень TILs, низкий/ высокий TILs level, low/high	<i>p</i>	Экспрессия эстрогена, отрицательная/ положительная Estrogen expression, negative/positive	<i>p</i>	Экспрессия Bcl-2, отрицательная/по- ложительная Bcl-2 expression, negative/positive	<i>p</i>	Экспрессия p53, отрицательная/ положительная p53 expression, negative/positive	<i>p</i>
Статус курения: Smoking status: некурящие non-smokers курящие smokers	16/6 32/59	0,002	8/13 29/62	0,613	0/7 4/25	1,000	14/7 3/18	0,243
p16-статус: p16 status: p16– p16+	24/46 6/13	0,701	17/18 20/57	0,029	22/13 40/37	0,311	22/13 65/12	0,015
p16+-статус: p16+ status: некурящие non-smokers курящие smokers	14/5 15/44	0	7/11 13/46	0,218	11/7 29/30	0,428	12/6 53/6	0,028
Пол Gender: мужской men's женский women's	41/41 7/24	0,010	30/52 7/23	0,257	49/33 13/17	0,138	61/21 26/4	0,207
Иммунодефицитные заболевания (ХВГ, туберкулез, ВИЧ, COVID-19): Immunodeficiency diseases (CVH, tuberculosis, HIV, COVID-19): нет is absent есть is present	27/46 6/13	0,701	31/42 10/19	0,449	16/57 3/16	0,754	20/4 6/0	0,557
p16+-статус и имму- нодефицитные заболевания (ХВГ, туберкулез, ВИЧ, COVID-19): p16+ status and immunodeficiency diseases (CVH, tuberculosis, HIV, COVID-19): нет is absent есть is present	23/41 6/8	0,762	18/45 2/12	0,334	36/27 4/10	0,05	51/12 14/0	0,109

Примечание. TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; ХВГ – хронический вирусный гепатит; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Note. TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; CVH – chronic viral hepatitis; HIV – human immunodeficiency virus.

Таблица 6. Оценка корреляции клинико-морфологических и молекулярных параметров с полным регрессом опухоли при первичной консервативной терапии орофарингеального плоскоклеточного рака (данные ROC-анализа)

Table 6. Evaluation of correlation between clinico-morphological and molecular parameters with complete tumor regression in primary conservative oropharyngeal squamous cell carcinoma therapy (ROC-analysis data)

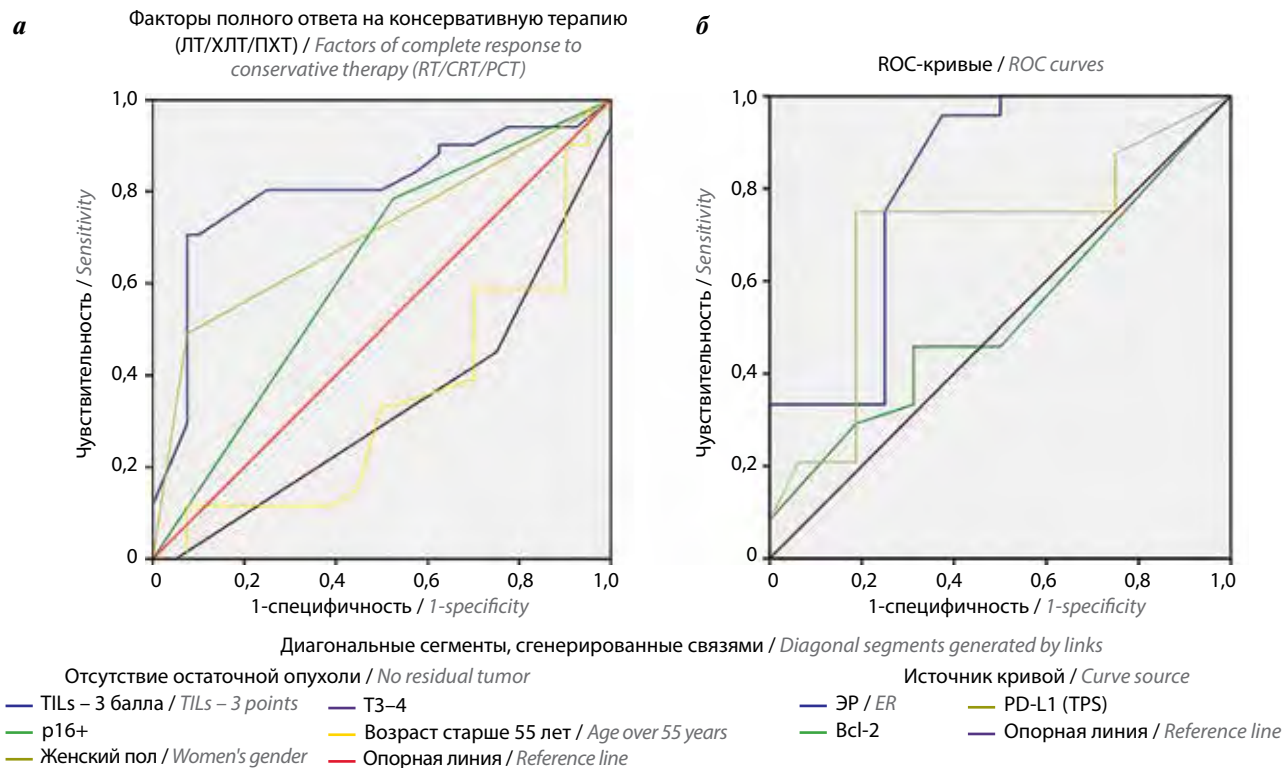
Показатель Parameter	AUC ± стандартная ошибка среднего (95 % ДИ) AUC ± standard error of the mean (95 % CI)	p-value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
T1–2	0,668 ± 0,057 (0,557–0,779)	0,006	75	55
N0	0,588 ± 0,059 (0,473–0,703)	0,142	67	38
Курение Smoking	0,507 ± 0,06 (0,390–0,625)	0,905	80	20
p16+	0,639 ± 0,059 (0,524–0,754)	0,020	80	48
Степень дифференцировки опухоли G2 Tumor grade G2	0,514 ± 0,082 (0,354–0,675)	0,214	82	20
p16+-статус курильщика p16+ status of smoker	0,486 ± 0,076 (0,336–0,636)	0,853	73	24
Возраст <55 лет Age <55 years	0,671 ± 0,57 (0,560–0,783)	0,004	70	35,7
Индукционная полихимиотерапия в анамнезе History of induction polychemotherapy	0,426 ± 0,062 (0,304–0,547)	0,235	27,7	60
TILs ≥57,5 %	0,796 ± 0,048 (0,703–0,896)	0,000	78,6	75
PD-L1 (CPS) ≥2,5 %	0,419 ± 0,097 (0,304–0,547)	0,392	43,8	25
PD-L1 (TPS) ≥2,2 %	0,691 ± 0,089 (0,516–0,867)	0,042	75	82
Bcl-2 ≥5 %	0,646 ± 0,056 (0,537–0,756)	0,015	52	70
p53 ≥2,5 %	0,601 ± 0,060 (0,483–0,719)	0,095	47	78
Ki-67 ≥92 %	0,447 ± 0,061 (0,358–0,597)	0,709	53	48
Эстроген ≥65 % Estrogen ≥65 %	0,725 ± 0,053 (0,622–0,828)	0,000	65	83

Примечание. PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели; TILs – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; CPS – combined positive score, отношение количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток; TPS – tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под кривой.

Note. PD-L1 – programmed cell death ligand; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; CPS – combined positive score, ratio of number of cells that have PD-L1 on their surface to total number of tumor cells; TPS – tumor proportion score, ratio of number of tumor cells with PD-L1 expression to total number of tumor cells; CI – confidence interval; AUC – area under curve.

на низкую степень мотивации отказа от курения у большинства пациентов могло повлиять то, что врач не следовал стратегии краткого консультирования – 5C (англ. 5A). Алгоритм включает следующие шаги:

- 1) спросить – систематический опрос пациентов для выявления статуса курения;
- 2) сверить диагноз – оценка желания пациента бросить курить и степени никотиновой зависимости;



Влияние клиничко-эпидемиологических (а) и молекулярных факторов (б) на достижение полного регресса опухоли при первичной консервативной терапии орофарингеального плоскоклеточного рака полости рта. ROC-кривые. ЭР — эстроген; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; TPS — tumor proportion score, отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток

The influence of clinico-epidemiological (a) and molecular (b) factors on achieving complete tumor regression in primary conservative oropharyngeal squamous cell carcinoma of the oral cavity therapy. ROC curves. ER — estrogen; RT — radiation therapy; CRT — chemoradiotherapy; PCT — polychemotherapy

- 3) советовать — совет пациенту отказаться от курения с учетом индивидуальных особенностей;
- 4) содействовать — предоставление рекомендаций по отказу от курения и при необходимости назначение лечения;
- 5) следить — контроль за выполнением рекомендаций, оказание поддержки при намерении отказаться от курения.

В случае полного отсутствия мотивации к отказу от курения или недостатка времени на консультирование можно использовать только 3 первых пункта алгоритма. Однако то, что врач не давал рекомендации отказаться от курения и не предлагал меры по избавлению от этой привычки, негативно влияло на желание пациентов бросить курить. У 15 молодых курящих больных (45 лет и младше), у которых не было сильной мотивации к отказу от курения, применяли концепцию снижения вреда с заменой сигарет на электронные системы нагрева табака (ЭСНТ). В то же время немотивированные на отказ от данной привычки пациенты старше 45 лет сообщили о снижении количества выкуриваемых в день сигарет. Это свидетельствует о том, что полноценная информация о последствиях продолжения курения и способах отказа от него смогла бы мотивировать больных к избавлению от этой привычки и боль-

шее число немотивированных пациентов воспользовались бы концепцией снижения вреда, предполагающей замену обычных сигарет на ЭСНТ.

В ряде исследований изучается роль различных способов мотивации пациентов к отказу от курения, к которым относятся определение степени зависимости от никотина, разработка опросников, беседы с пациентом. В метаанализе, включающем 5167 исследований, посвященных способам и программам по отказу от курения, показано, что когнитивно-поведенческие консультации по телефону, оказываемые медицинскими сестрами, а также использование печатных методических рекомендаций и назначение фармакотерапии способствовали значительному увеличению частоты отказа больных от курения [23]. В исследовании, в которое вошли 493 курящих пациента с раком головы и шеи, в 84,7 % случаях наблюдалась сильная зависимость от никотина, а 77 % пациентов имели неудачные попытки бросить курить. При этом 85,8 % больных хотели избавиться от этой привычки [24]. Изучена также роль действий медицинских работников и использования опросников по определению статуса курения в мотивировании пациентов с раком ротоглотки и полости рта к отказу от курения. Применялись опросник “Questionnaire of expected support”, мотивационный

тест Шнайдера и тест FTND. Пациенты с раком ротоглотки и полости рта имели сильную зависимость от никотина — медиана составила 7,67 и 5,25 балла соответственно. Однако, несмотря на то что мотивированными к отказу от курения оказались 76 % пациентов, лишь 39 % из 152 врачей имели знания о диагностических мероприятиях в отношении курящих пациентов и методах отказа от курения. При этом более 75 % специалистов проявили желание изучить эту тему [25].

В клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) к основным вспомогательным методам отказа от курения относится фармакотерапия: никотин-заместительное лечение и прием варениклина. Причем при срыве и рецидиве курения можно возобновить попытки избавиться от этой привычки с использованием ранее примененных подходов. Назначение электронных сигарет (E-cigarettes) не является основной стратегией отказа от курения и не одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Однако обсуждается возможность одобрения альтернативных систем доставки никотина в качестве концепции снижения вреда от курения [26]. Так, именно ЭСНТ, так называемые бездымные системы (heat-not-burn, HNB), рассматриваются как менее вредная альтернатива сигаретам в связи с отсутствием классических химических канцерогенов, образующихся при горении. Этот механизм используется как стратегия снижения вреда от курения при отсутствии мотивации к отказу от этой привычки при неинфекционных социально значимых заболеваниях. Основная задача этой стратегии состоит в том, чтобы создать табачный аэрозольный продукт, который обеспечивает иллюзию курения сигарет и одновременно снижает экспозицию канцерогенных продуктов. Электронные системы нагревания табака нагревают его до значительно более низкой температуры (около 350 °C), чем необходимо для образования сигаретного дыма (900 °C). В аэрозоле ЭСНТ показано снижение концентрации карбоксигемоглобина, 2-аминоафтадена, 4-аминодифенила и 2-цианозтилмеркаптуровой кислоты. Электронные системы нагревания табака имеют гораздо более низкие концентрации смол, карбониллов, летучих органических соединений, СО, свободных радикалов и нитрозаминов. По этой причине по сравнению с обычной сигаретой использование ЭСНТ снижает воздействие канцерогенов и таким образом уменьшает риск развития заболеваний, связанных с употреблением табака, но не устраняет его [27, 28].

В декабре 2017 г. Комитет по токсикологии Великобритании предоставил результаты оценки продуктов HNB, которые продемонстрировали снижение содержания вредных и потенциально вредных соединений

и канцерогенов на 50–90 % по сравнению с обычными сигаретами [1]. В метаанализе показано, что применение ЭСНТ и прием варениклина статистически значимо чаще приводят к отказу от курения, чем в контрольной группе альтернативных методов и никотин-заместительной терапии [29]. Интересны результаты российского 5-дневного рандомизированного клинического исследования с участием 60 человек и рандомизацией на 3 группы: 1-я группа — курильщики, переключившиеся на ЭСНТ, 2-я — курильщики, продолжающие курить обычные сигареты, 3-я — курильщики, отказавшиеся от курения на время исследования. Показано, что при переходе на ЭСНТ уже через сутки поступление в организм курильщика и воздействие на него канцерогенных продуктов горения табака — акролеина и кротонового альдегида — существенно уменьшаются и становятся сопоставимыми с таковыми при полном отказе от курения. В то же время поступление в организм никотина при переходе на ЭСНТ сильно не меняется [30].

Заключение

Проблема отказа от курения стоит крайне остро при установлении диагноза ПРГШ, поскольку основная часть больных (89 %) в представленном исследовании не имеет сильной мотивации к отказу от этой вредной привычки. По данным исследований, курильщики с ПРГШ, отказавшиеся от курения, сделали это в первые 6 мес после лечения, что потенциально может служить предпочтительным периодом для проведения мероприятий по избавлению от этой привычки. Полученные данные подчеркивают необходимость включения обязательных агрессивных мер по прекращению курения в рекомендации по лечению рака головы и шеи. В этом случае при подозрении на новообразование органов головы и шеи большое значение приобретает установление факта курения в прошлом, текущего статуса и стажа курения, в чем помогают специальные опросники. На основании полученных данных любой врач, в том числе врач-онколог, должен информировать пациента о вреде курения как фактора, снижающего эффективность лечения.

Также целесообразно выявить степень мотивации к полному отказу от курения, по возможности повысить ее, помочь больному осознать необходимость данной меры при установлении диагноза до реализации всего плана лечения и непременно сообщить о способах избавления от этой привычки. Поскольку диагноз «злокачественное образование» является крайне тяжелым с психологической точки зрения, это можно использовать для мотивирования пациентов к изменению образа жизни и отказу от курения. В случае стойкого отсутствия мотивации к отказу от этой привычки целесообразно использовать стратегию снижения вреда с заменой сигарет на ЭСНТ, обеспечивающие меньшую концентрацию канцерогенных продуктов горения табака [31].

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

1. Pemberton M. Oral cancer and tobacco: developments in harm reduction. *Br Dent J* 2018;225:822–6. DOI: 10.1038/sj.bdj.2018.928doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.928
2. Von Kroge P.R. The impact of smoking cessation and continuation on recurrence and survival in patients with head and neck cancer: a systematic review of the literature. *Oncol Res Treat* 2020;43(10):549–57. DOI: 10.1159/000509427
3. Sobus S.L., Warren G.W. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer* 2014;120(23):3617–26. DOI: 10.1002/cncr.28904
4. Warren G.W., Singh A.K. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:1. DOI: 10.4103/1477-3163.106680
5. O'Malley M., King A.N., Conte M. et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):917–26. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000191
6. Petros W.P., Pharm D., Younis I.R. et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):920–31. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01117
7. Iocca O., Farcomeni A., Di Rocco A. et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol* 2018;80:40–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.03.001
8. Caini S., Del Riccio M., Vettori V. et al. Post-diagnosis smoking cessation and survival of patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(11):1907–15. DOI: 10.1038/s41416-022-01945-w
9. Sacks R.L., Cui Y., Karam-Hage M. et al. Impact of smoking cessation in locally advanced head and neck cancers undergoing radiation. *J Clin Oncol* 2019;37(15). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6068.
10. Smith J., Nastasi D., Tso R. et al. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2019;135:51–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.02.021
11. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):50–8. DOI: 10.21037/tlcr.2019.04.01
12. Carrillo-Beltrán D., Silva-Pavez E., Carrillo-Beltrán D., Calaf G.M. Interaction between cigarette smoke and human papillomavirus 16 E6/E7 oncoproteins to induce SOD2 expression and DNA damage in head and neck cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24:6907. DOI: 10.3390/ijms24086907
13. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3): 114–26. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
Stukan A.I., Murashko R.A., Tsygan N.A. et al. Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
14. Tobillo R., De Joya E., Dooley S. et al. Female sex and increased immune marker mRNA gene expression are associated with decreased overall survival in patients with HPV-negative head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2021;111(3S):e238–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.810
15. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Максименко С.Д. Значение этио-патогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):300–7. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307
- Stukan A.I., Chukhray O.Yu., Maksimenko S.D. The importance of etiopathogenesis in the formation of a local immune response in squamous cell oropharyngeal cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(2):300–7. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307
16. Kano M., Kondo S., Wakisaka N. et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2019;145(6):1547–57. DOI: 10.1002/ijc.32500
17. Evans W.K. Implementing smoking cessation within cancer treatment centres and potential economic impacts *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(1):S11–20. DOI: 10.21037/tlcr.2019.05.09
18. Sampson L., Papadakis J., Milne V. et al. Preferences for the provision of smoking cessation education among cancer patients. *J Cancer Educ* 2018;33(1):7–11. DOI: 10.1007/s13187-016-1035-0
19. Yong H.H., Borland R., Balmford J. et al. Heaviness of smoking predicts smoking relapse only in the first weeks of a quit attempt: findings from the International Tobacco Control Four-Country Survey. *Nicotine Tob Res* 2014;16(4):423–9. DOI: 10.1093/ntr/ntt165
20. Conlon M.S.C., Santi S.A., Meigs M.L. et al. Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer. *Curr Oncol* 2020;27(5):e476–85. DOI: 10.3747/co.27.6019
21. Krutza M., Acharya P., Chisoe G. et al. Tobacco cessation after head and neck cancer diagnosis is an independent predictor of treatment response and long-term survival. *Oral Oncol* 2022;134:106172. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106072
22. McQueen N., Partington E.J., Harrington K.F. et al. Smoking cessation and electronic cigarette use among head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154(1):73–9. DOI: 10.1177/0194599815613279
23. McCarter K., Martínez Ú., Britton B. et al. Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e012296. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012296
24. Conlon M.S.C., Santi S.A., Meigs M.L. et al. Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer *Curr Oncol* 2020;27(5):e478–85. DOI: 10.3747/co.27.6019
25. Zepakowska A., Marcinkiewicz B., Żurek M. Motivation to smoking cessation in head and neck cancer and dysplasia patients in confrontation with the attitudes of otorhinolaryngologists in delivering anti-smoking therapies. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 2022;279(7):3645–55. DOI: 10.1007/s00405-021-07209-2
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Smoking Cessation. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/smoking.pdf.
27. Bielecka N.P., Bielicka S., Lewkowicz N. et al. Effects of tobacco smoking and electronic nicotine delivery systems on oral health – a narrative review. *J Pre-Clin Clin Res* 2022;16(3):118–25. DOI: 10.26444/jpccr/154648
28. Koo E.Y., Kozak K.J., Achim V., Wenig B.L. E-cigarette use and tobacco harm reduction: pilot survey study evaluating perspectives of head and neck surgeons. *Head Neck* 2022;44(2):582–5. DOI: 10.1002/hed.26949
29. Lindson N., Theodoulou A., Ordóñez-Mena J.M. et al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database Systemat Rev* 2023;9(9):CD015226. DOI: 10.1002/14651858.CD015226.pub2
30. Лопухов Л.В., Лайков А.В., Салафутдинов И.И. и др. Исследование воздействия акролина и кротонового альдегида в российской популяции при переходе с обычных сигарет на электронную систему нагревания табака. *Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки»* 2023;165(2):190–203. DOI: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

Lopukhov L.V., Laikov A.V., Salafutdinov I.I. et al. Investigation of the effects of acrolein and croton aldehyde in the Russian population during the transition from conventional cigarettes to an electronic tobacco heating system. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya "Estestvennye nauki" = Scientific*

notes of Kazan University. The Natural Sciences series 2023;165(2): 190–203. (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

31. Van Heest T., Rubin N., Khariwala S.S. Persistent tobacco use after treatment for head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;148(7):597–603. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.0810

Вклад авторов

А.И. Стукань, Е.А. Неведова: написание текста статьи, сбор данных для первичной документации, статистический анализ данных;
В.Н. Бодня, В.А. Порханов: разработка концепции исследования, редактирование;
Т.Ю. Семиглазова: редактирование, научное редактирование;
О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: гистохимический анализ гистологического материала;
О.Н. Неведов, Д.В. Ксенодохов: опрос пациентов, сбор данных для первичной документации.

Authors' contribution

A.I. Stukan, E.A. Nefedova: article writing, collecting data for primary documentation, statistical data analysis;
V.N. Bodnya, V.A. Porkhanov: development of the research concept, editing;
T.Y. Semiglazova: editing, scientific editing;
O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko: histochemical analysis of histological material;
O.N. Nefedov, D.V. Ksenodokhov: patient survey, data collection for primary documentation.

ORCID авторов / ORCID authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
Е.А. Неведова / E.A. Nefedova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 87 от 24 марта 2020 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russia (protocol No. 87 of March 24, 2020).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.12.2023. **Принята к публикации:** 10.01.2024.

Article submitted: 05.12.2023. **Accepted for publication:** 10.01.2024.