Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2025, Т. 14, №1, с. 58–62
https://doi.org/10.17116/onkolog20251401158

P.A. Herzen Journal of Oncology
2025, Vol. 14, №1, pp. 58–62
https://doi.org/10.17116/onkolog20251401158

Особенности клинического течения биологических подтипов плоскоклеточного орофарингеального рака

© П.В. ГОЛУБЕВ[1], Л.В. БОЛОТИНА[2], А.Р. ГЕВОРКОВ[2], Е.С. КУЗЬМИНА[1], А.В. ГОЛУБЕВА[3]

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
[2]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Лечение больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области иявляется актуальной проблемой современной онкологии. В конце прошлого столетия была доказана ключевая роль ВПЧ-инфекции в развитии рака ротоглотки, а также продемонстрированы значимые различия в показателях выживаемости в зависимости от статуса ВПЧ в опухоли. Несомненно, востребованными являются работы, представляющие сравнительный анализ клинического течения двух биологических подвидов одного заболевания. В настоящее время требуется переосмысление подходов к лечению больных орофарингеальным раком в силу продолжающегося применения единого лечебного подхода, несмотря на биологические различия, нашедшие отражение в создании отдельной классификации TNM для ВПЧ-позитивногои ВПЧ-негативного рака ротоглотки. Возможно, лучшее понимание особенностей клинического течениями результатов лечения больных p16-положительным и p16-отрицательны морофарингеальным раком позволит в ближайшие годы индивидуализировать лечебную тактику. В данном обзоре представлены современные взгляды отечественных и зарубежных специалистов на обозначенную проблему и пути ее решения.

Ключевые слова: *плоскоклеточный рак, рак головы и шеи, рак орофарингеальной области, рак ротоглотки, вирус папилломы человека.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Голубев П.В. — https://orcid.org/0000-0003-3532-6476
Болотина Л.В. –https://orcid.org/0000-0003-4879-2687
Геворков А.Р. — https://orcid.org/0000-0002-9181-7811
Кузьмина Е.С. — https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
Голубева А.В. — https://orcid.org/0009-0003-8634-4487
Автор ответственный за переписку: Голубев П.В. — e-mail: golubev194@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Кузьмина Е.С., Голубева А.В. Особенности клинического течения биологических подтипов плоскоклеточного орофарингеального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2025;14(1):58–62. https://doi.org/10.17116/onkolog20251401158

Features of the clinical course of biological subtypes of squamous cell oropharyngeal carcinoma

© P.V. GOLUBEV[1], L.V. BOLOTINA[2], A.R. GEVORKOV[2], E.S. KUZMINA[1], A.V. GOLUBEVA[3]

[1]Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia;
[2]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;
[3]Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

Treatment of patients with squamous cell oropharyngeal carcinoma is an urgent problem of modern oncology. At the end of the last century, the key role of HPV infection in the development of oropharyngeal cancer was proved, and significant differences in survival rates were demonstrated depending on the status of HPV in the tumor. Undoubtedly, papers presenting a comparative analysis of the clinical course of two biological substypes of the same disease are in demand. A rethinking of the treatment of oropharyngeal cancer patients is now required due to the continued use of a single treatment approach, despite biological differences reflected in the creation of a separate TNM classification for HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. Perhaps a better understanding of the features of clinical treatment and the results of treatment of patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer will allow individualizing treatment tactics in the coming years. This review presents the modern views of domestic and foreign experts on the identified problem and ways of its solution.

Keywords: *squamous cell carcinoma, head and neck cancer, oropharyngeal cancer, human papillomavirus.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Golubev P.V. — https://orcid.org/0000-0003-3532-6476
Bolotina L.V. — https://orcid.org/0000-0003-4879-2687
Gevorkov A.R. — https://orcid.org/0000-0002-9181-7811

Kuzmina E.S. — https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
Golubeva A.V. — https://orcid.org/0009-0003-8634-4487
Corresponding author: Golubev P.V. — e-mail: golubev194@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Golubev P.V., Bolotina L.V., Gevorkov A.R., Kuzmina E.S., Golubeva A.V. Features of the clinical course of biological subtypes of squamous cell oropharyngeal carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2025;14(1):58–62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20251401158

Рак ротоглоткиостается относительно редкой патологией, тем не менее показатели заболеваемостив мире неуклонно увеличиваются. Так, в 2020 г. в мире было выявлено около 100 тыс. новых случаев орофарингеального рака, что позволяет данную нозологическую форму с уверенностью отнести к орфанным заболеваниям. По данным статистики, рак ротоглотки занимает 25-е место в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями и 4-е место среди всех опухолей головы и шеи. Большая доля больных (более 80%) на момент первичного обращения к врачу имеют местно-распространенный процесс [1—3]. Данный факт обязывает врача применять наиболее интенсивные лечебные подходы, которые в большинстве случаев включают двух- и трехкомпонентные этапы лечения, такие как индукционная полихимиотерапия, одновременная химиолучевая терапия и хирургическое вмешательство [4—6].

В конце XX века была установлена ключевая роль папилломавирусной инфекции в развитии плоскоклеточного рака ротоглотки. Известно около 120 генотипов ВПЧ, при этом подавляющее большинство случаев(83%) заболевания ВПЧ-положительным раком ротоглотки приходится на 16-й тип [7, 8].

По данным зарубежных авторов [9, 10], показатели выживаемости пациентов с ВПЧ-позитивным раком ротоглотки двукратно выше по сравнению с лицами при ВПЧ-отрицательном статусе опухоли. Такое утверждение сформировалось на основании нескольких исследований, в их числе работа D.R. Lester и соавт. [11], опубликованная в журнале Head and Neck Pathology. В анализ было включено 390 пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки. ВПЧ-положительный статус был установлен у 342 больных, а ВПЧ-негативный — у 42. В группе с положительным ВПЧ- статусом были лучшие показатели общей выживаемости (ОВ), которые к пяти годам составили 81% по сравнению с 48% в группе с p16-негативными новообразованиями. Аналогичная тенденция прослеживалась и в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ), которая достигла 76 и 46% в группах соответственно.

В работе Linda X. Yin и соавт.[12] были проанализированы не только ОВ и БРВ, но и влияние отдельных факторов (пол, стаж курения и раса) на прогноз течения заболевания пациентов с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ротоглотки. В анализ были включены сведения о 239 пациентах с плоскоклеточным раком орофарингеальной области (ОФО), 134 (56,1%) из которых имели положительный статус ВПЧ, а 105 (43,9%) — отрицательный. При подгрупповом анализе пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки было отмечено значительное отличие в показателях пятилетней ОВ для мужчин и женщин, которые составили 74,8 и 87% соответственно.

Для пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом опухоли отличий в трехлетней ОВ в зависимости от пола не отмечалось. Однако при дальнейшем наблюдении показано, что пятилетняя ОВ у мужчин составляет 33,9%, а среди женщин — 56,1%. После 5 лет наблюдения остались живы 27 пациентов (из 105) с ВПЧ-негативным плоскоклеточным раком ротоглотки. Таким образом, пол также может быть важным прогностическим фактором течения заболевания, а возможно, и ответом на терапию.

В представленной работе авторам не удалось выявить отличий в показателях выживаемости в зависимости от расы независимо от статуса ВПЧ. Напротив, была отмечена роль стажа курения как неблагоприятного фактора прогноза, хотя полученные результаты и не достигли порога статистической достоверности [12].

На сегодняшний день не остается сомнений в том, что ВПЧ-положительный и ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки стоит рассматривать как две разные подгруппы одного заболевания, которые имеют характерные отличительные особенности в прогнозе онкологического процесса. Эти различия нашли свое отражение в 8-й версии Международной классификации злокачественных опухолей TNM, где впервые было введено раздельное стадирование для этих подгрупп рака ротоглотки [13—15].

В настоящее время в мировом онкологическом сообществе активно обсуждается вопрос о возможности деэскалации объема лечения для больных группы благоприятного прогноза. На сегодняшний день нам доступны результаты нескольких крупных зарубежных исследований, продемонстрировавших такую возможность при проведении химиолучевой терапии (ХЛТ). Редукция дозы лучевой терапии, а в некоторых работах также и отказ от радиомодификации не привели к ухудшению онкологических результатов, обеспечив при этом лучшую переносимость лечения и сохранение качества жизни [16—18]. Однако до сих пор изучаемые варианты уменьшения объема противоопухолевого лечения остаются предметом клинических протоколов. Возможно, дальнейшее накопление клинического опыта со значительными сроками наблюдения за пациентами в будущем позволят индивидуализировать лечебную тактику.

Для анализа различий в биологии опухолевого процесса нашими коллегами в первую очередь были проанализированы характеристики обследуемых больных. Так, для пациентов с отрицательным статусом ВПЧ был характерен длительный стаж курения и употребления алкоголя, в то время как пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки были более молодого возраста и достоверной связи возникновения опухоли с вредными привычками у них не отмечено. Как известно, для ВПЧ-позитивных опухолей характерны раннее массивное лимфогенное метастазирование при относительно небольшом размере первичного очага, а также высокая чувствительность к лекарственной и лучевой терапии. Для опухолей с p16-отрицательным статусом наблюдается противоположная клиническая картина. Для таких новообразований характерен большой размер первичного очага без прямой корреляции с объемом регионарного метастазирования. Такой биологический тип рака ротоглотки имеет существенно меньшую чувствительность к лучевой и лекарственной терапии [9, 19, 20].

Одной из работ, подтверждающих вышеуказанный факт, является ретроспективное исследование R.Dok и соавт. [21], опубликованное в 2017 г., в котором были проанализированы биологические особенности опухолевого роста у 241 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших ХЛТ. Было отмечено, что 45% пациентов (26 из 58; p=0,025) с ВПЧ-позитивным статусом опухоли имели размер первичного очага, соответствовавшего Т1–Т2, а доля больных с ВПЧ-негативной опухолью и с аналогичным размером первичного очага составила только 29% (51 из 175; p=0,025). Более того, у пациентов с p16-положительными новообразованиями чаще отмечалось поражение лимфатических узлов – 72% (42 из 58; p=0,014), в то время как при p16-негативных раках этот показатель оказался 54% (95 из 175). В работе была предпринята попытка исследовать молекулярный механизм, стоящий за биологическими различиями двух подгрупп рака головы и шеи. Давно известно, что ведущая роль в метастазировании опухолей отведена ангио- и лимфогенезу. Исследователями была продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между ВПЧ/p16 и эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGFA). ВПЧ-положительные опухоли характеризовались более низкой экспрессией VEGFA: у 54% (28 из 51) пациентов отсутствовала или была низкая экспрессия по сравнению с 32% (53 из 161) в ВПЧ-отрицательной группе. Также авторами проведена оценка роли интегринов (альфа-4, бета-1), которые считаются ключевыми регуляторами лимфогенеза в развитии опухолевого процесса. В более ранних работах было продемонстрировано, что p16 способствует образованию лимфатических сосудов посредством усиления регуляции интегринов. При анализе с использованием биологической модели был выявлен более высокий процент интегрина альфа-4 и бета-1 в опухолевой ткани с ВПЧ-положительным статусом в сравнении с ВПЧ-негативным. В заключении авторы демонстрируют двойную роль p16 в процессе метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи. С одной стороны, p16 снижает сосудистую инвазию и рост опухолевых клеток, ингибируя ангиогенез, а с другой — способствует регионарному метастазированию путем усиления лимфогенеза.

Кроме этого отмечено, что фактором, который оказывает значимое влияние на эффективность противоопухолевого лечения и, как следствие, на показатели выживаемости, является курение. На сегодняшний день нам доступны результаты нескольких исследований, в которых продемонстрировано негативное влияние курения на показатели выживаемости больных орофарингеальным раком [22]. Одна из первых публикаций на эту тему была представлена J.H. Maxwell и соавт., в 2010 г. в журнале ClinicalCancerResearch[23]. В работу было включено 124 пациента с плоскоклеточным раком ротоглотки. Треть из них (41 человек) получала комбинированное лечение в виде индукционной химиотерапии (ИХТ) по схеме PF (цисплатин+5-фторурацил) с последующей рандомизацией по варианту локального лечения: ХЛТ в СОД 70Гр на фоне радиомодификации цисплатином либо операция (в рамках исследования II фазы UMCC-9921). Оставшимся двум третям пациентов (83 человека) проводилась ХЛТ в СОД 70Гр на фоне радиомодификации доцетакселом и карбоплатином (в рамках исследования UMCC-0221). У 102 (82%) больных был определен методом ПЦР. При последующем наблюдении исследователями установлено, что риск развития рецидива заболевания в 3,5 раза выше у пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом опухоли независимо от варианта проведенного лечения. Дальнейший анализ касался влияния курения на течение заболевания у больных при наличии папилломавирусной инфекции. Большинство пациентов (67,6%) из группы ВПЧ-положительного рака ротоглотки имели в анамнезе длительный стаж курения, причем 23 (22,6%) пациента являлись курильщиками на момент включения в исследование. У курильщиков риск рецидива статистически достоверно (p=0,038) был в 5 раз выше по сравнению с пациентами, никогда не употреблявшими табак. Рецидив заболевания среди ВПЧ-позитивных пациентов реже всего развивался у никогда не куривших больных (6,1%). Чаще с возвратом болезни сталкивались бывшие курильщики (19,6%), и самый высокий риск рецидива отмечался среди продолжавших курить участников исследования (34,8%). В заключение авторами сделан вывод, что курение является важнейшим отрицательным прогностическим фактором для больных плоскоклеточным ВПЧ-ассоциированным орофарингеальным раком.

В исследовании C.P.Liskamp и соавт. [24], опубликованном в 2016 г., были проанализированы результаты лечения 142 пациентов с раком ротоглотки, 82 (57,7%) из которых имели положительный статус ВПЧ. Большей части больных (78%) проводилась самостоятельная лучевая терапия в СОД 68 Гр на область первичной опухоли и 50,3 Гр на область регионарных лимфатических узлов. Остальным пациентам была выполнена операция либо проведено комбинированное консервативное лечение в объеме ИХТ с последующей лучевой терапией. Ожидаемо больные с положительным статусом ВПЧ имели лучшие показатели выживаемости в сравнении с лицами с ВПЧ-отрицательной опухолью. Так, трехлетняя ОВ в группе ВПЧ-позитивных пациентов составила 79%, в то время как для группы ВПЧ-негативных — 63%, а трехлетняя ВБП — 73 и 56% соответственно.

Авторами был проведен анализ, направленный на выявление факторов, влияющих на онкологические результаты. Для лечения больных ВПЧ-негативным раком ротоглотки единственным достоверно подтвержденным отрицательным прогностическим фактором оказался размер пораженных лимфатических узлов. Для больных с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком ОФО курение и тяжесть сопутствующей патологии были выделены в качестве важнейших факторов прогноза ОВ. В то же время курение оказалось главной причиной ухудшения результатов локорегионарного контроля заболевания. Пациенты с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком ротоглотки были дополнительно разделены на 2 подгруппы в зависимости от стажа курения: 1-я подгруппа – больные, которые курили в прошлом либо никогда не курили, и 2-я подгруппа – больные, которые имели длительный стаж курения в анамнезе. Абсолютная разница в показателях ОВ и ВБП между 1-й и 2-й подгруппами составила 18,3 и 18,6% соответственно. Лучшие показатели выживаемости ожидаемо наблюдались у больных 1-й подгруппы. В заключение авторы подчеркивают ведущую роль курения в качестве фактора неблагоприятного прогноза у пациентов с ВПЧ-положительным раком ротоглотки.

В другом крупном американском ретроспективном исследовании B. M.Lin и соавт. [25]из госпиталя Джонса Хопкинса были проанализированы результаты лечения и последующего наблюдения за 170 пациентами с плоскоклеточным раком ОФО, 157 (90%) из которых име-

ли положительный статус ВПЧ в опухоли, подтвержденный методом ИГХ или гибридизацией *in situ*. Практически половине больных (49%) было проведено хирургическое лечение с последующей послеоперационной лучевой терапией, остальным 51% проводилась ХЛТ. Показатель ОВ к 3 и 5 годам определялся на уровне 93 и 89% соответственно, а трех- и пятилетняя ВБП составила 89 и 86% соответственно. При многофакторном анализе авторы приведенного исследования выделяют неблагоприятные критерии онкологического прогноза, такие как курение, употребление алкоголя, размер первичного очага, возраст пациента и число половых партнеров, которые оказались значимыми независимо от метода лечения. В то же время различий в онкологических результатах в зависимости от пола отмечено не было.

Заключение

В настоящей работе мы проанализировали основные особенности клинического течения двух разных подтипов рака ротоглотки, которые, возможно, в дальнейшем позволят индивидуализировать лечебную тактику. На сегодняшний день при ВПЧ-ассоциации орофарингеального рака нет сомнений в высокой эффективности консервативных методов противоопухолевого лечения, позволяющих излечить большинство пациентов без оперативного вмешательства. Учитывая результаты представленных исследований, по-нашему мнению, портрет пациента, для которого наиболее актуален вопрос деэскалации объема лечения, должен включать в первую очередь положительный статус ВПЧ в опухоли, отсутствие вредных привычек в анамнезе, а также, возможно, женский пол и молодой возраст. Однако для подтверждения этой гипотезы все же необходимы крупные, рандомизированные, проспективные исследования с длительным сроком наблюдения. В то же время требуются разработка и внедрение новых подходов к лечению больных ВПЧ-негативным раком ротоглотки ввиду меньшей эффективности консервативного лечения. Особое внимание следует уделить сравнительному анализу различных тактик лечения не только с точки зрения онкологических результатов, но и с учетом сохранения качества жизни больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252с.
Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 252p. (In Russ.).
2. World Health Organization. Cancer today. Global cancer observatory. Globocan 2022. *Oropharynx*. Available at: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/3-oropharynx-fact-sheet.pdf
3. Чойнзонов Е.Л., Подвязников С.О., Минкин А.У., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д., Бржезовский В.Ж., Алиева С.Б. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение рака ротоглотки. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(1):83-87.
Choinzonov EL, Podvyaznikov SO, Minkin AU, Mudunov AM, Azizyan RI, Pustynskii IN, Tabolinovskaya TD, Brzhezovskii VZh, Alieva SB. Diagnosis and treatment of oropharyngeal cancer. Clinical recommendations. *Siberian Journal of Oncology*. 2016;15(1):83-87. (In Russ.).
https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-83-87
4. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, Zackrisson B, Szutkowski Z, Suwiński R, Poulsen M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1221-1237.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30458-8
5. Dragan T, Van Gossum A, Duprez F, Lalami Y, Lefebvre Y, Mootassim-Billah S, Beauvois S, Gulyban A, Vandekerkhove C, Boegner P, et al. Patient-reported outcomes in terms of swallowing and quality of life after prophylactic versus reactive percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in advanced oropharyngeal cancer patients treated with definitive chemo-radiotherapy: Swall PEG study. *Trials*. 2022;23(1):1036.
https://doi.org/10.1186/s13063-022-06991-6
6. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, Nolè F, Verri E, Orecchia R, Morelli F, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2206-2212.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299
7. Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. *Голова и шея*. 2023;11(1):62-73.
Vinokurova SV, Katargin AN. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2023;11(1):62-73.
https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.1.62-73
8. Sastre-Garau X, Harlé A. Pathology of HPV-associated head and neck carcinomas: recent data and perspectives for the development of specific tumor markers. *Front Oncol*. 2020;10:528957.
https://doi.org/10.3389/fonc.2020.528957
9. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Современный взгляд на возможность деэскалации объема лечения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака ротоглотки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(3):47-53.
Golubev PV, Bolotina LV, Gevorkov AR, Deshkina TI. A current view on the possibility of treatment volume de-escalation in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(3):47-53. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/onkolog20211003147
10. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Сравнительная оценка токсичности различных режимов индукционной химиотерапии при лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):31-37.
Golubev PV, Bolotina LV, Gevorkov AR, Deshkina TI. Comparative assessment of the toxicity of different induction chemotherapy regimens for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):31-37. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/onkolog20221105131
11. Thompson LDR, Burchette R, Iganej S, Bhattasali O. Oropharyngeal squamous cell carcinoma in 390 patients: analysis of clinical and histological criteria which significantly impact outcome. *Head Neck Pathol*. 2020;14(3):666-688.
https://doi.org/10.1007/s12105-019-01096-0
12. Yin LX, D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig EM, Ryan WR, Ha PK, Wentz A, et al. Prognostic factors for human papillomavirus-positive and negative oropharyngeal carcinomas. *Laryngoscope*. 2018;128(8):E287-E295.
https://doi.org/10.1002/lary.27130
13. Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Корниецкая А.Л., Кравцов С.А., Устинова Т.В., Пайчадзе А.А., Каприн А.Д., Феденко А.А. Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(2):10-21.
Bolotina LV, Deshkina TI, Kornietskaya AL, Kravtsov SA, Ustinova TV, Paichadze AA, Kaprin AD, Fedenko AA. Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck Tumors*. 2020;10(2):10-21. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21
14. Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П., Болотина Л.В., Волченко Н.Н., Ребрикова И.В., Лемешко А.М., Шашков С.В. ВПЧ-

отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). *Опухоли головы и шеи*. 2019;9(2):71-80. Gevorkov AR, Boiko AV, Polyakov AP, Bolotina LV, Volchenko NN, Rebrikova IV, Lemeshko AM, Shashkov SV. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). *Head and Neck Tumors*. 2019;9(2):71-80. (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80

15. Christianto S, Li KY, Huang TH, Su YX. The prognostic value of human papilloma virus infection in oral cavity squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2022;132(9):1760-1770. https://doi.org/10.1002/lary.29996
16. Adelstein DJ, Ismaila N, Ku JA, Burtness B, Swiecicki PL, Mell L, Beitler JJ, Gross N, Jones CU, Kaufman M, et al. Role of treatment deintensification in the management of p16+ oropharyngeal cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1578-1589. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00441
17. Seiwert TY, Foster CC, Blair EA, Karrison TG, Agrawal N, Melotek JM, Portugal L, Brisson RJ, Dekker A, Kochanny S, 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. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy522
18. Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Kang JJ, Spielsinger DJ, Waldenberg T, Gelblum D, Yu Y, Chen LC, Zakeri K, et al. Evaluation of substantial reduction in elective radiotherapy dose and field in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):364-372. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6416
19. Powell SF, Vu L, Spanos WC, Pyeon D. The key differences between human papillomavirus-positive and -negative head and neck cancers: biological and clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5206. https://doi.org/10.3390/cancers13205206
20. Rieckmann T, Tribius S, Grob TJ, Meyer F, Busch CJ, Petersen C, Dikomey E, Kriegs M. HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):242-246. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.013
21. Dok R, Glorieux M, Holacka K, Bamps M, Nuyts S. Dual role for p16 in the metastasis process of HPV positive head and neck cancers. *Mol Cancer*. 2017;16(1):113. https://doi.org/10.1186/s12943-017-0678-8
22. Голубев П.В., Болотина Л.В., Геворков А.Р., Дешкина Т.И. Влияние курения на непосредственную эффективность индукционной химиотерапии при комбинированном лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака. *Research ann Practical Medicine Journal*. 2023;10(3):32-42. Golubev PV, Bolotina LV, Gevorkov AR, Deshkina TI. The effect of smoking on the immediate effectiveness of induction chemotherapy in the combined treatment of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2023;10(3):32-42. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/410-1893-2023-10-3-3
23. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A, Wolf GT, Prince ME, Moyer JS, Teknos TN, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1226-1235. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2350
24. Liskamp CP, Janssens GO, Bussink J, Melchers WJ, Kaanders JH, Verhoef CG. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(12):1780-1787. https://doi.org/10.1002/hed.24516
25. Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2013;119(19):3462-3471. https://doi.org/10.1002/cncr.28250

Поступила 24.02.2024
Received 24.02.2024
Принята в печать 19.03.2024
Accepted 19.03.2024