

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.3.023>



Лукьяновский Р.В.¹, Колядич Ж.В.²✉, Попова Д.А.¹, Скоромник О.Н.¹, Волков В.С.¹

¹ Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Анализ иммуногистохимического исследования на экспрессию вирусного протеина р16 у пациентов, страдающих раком небных миндалин

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Лукьяновский Р.В., Колядич Ж.В.; сбор информации и обработка материала – Лукьяновский Р.В., Колядич Ж.В., Попова Д.А.; статистическая обработка данных, написание текста – Лукьяновский Р.В., Попова Д.А., Скоромник О.Н., Волков В.С.

Подана: 04.08.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: janept@list.ru

Резюме

Цель. Проанализировать результаты иммуногистохимического исследования на экспрессию вирусного протеина р16 у пациентов, страдающих раком небных миндалин (РНМ), и оценить отдаленные результаты лечения пациентов с р16-положительным и р16-негативным раком небных миндалин в сравнительном аспекте.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные 68 из 218 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака небных миндалин I–IV стадий, получивших в 2015–2019 гг. стационарное лечение в онкологических учреждениях Республики Беларусь, которым было выполнено иммуногистохимическое исследование на экспрессию вирусного протеина р16. Методами исследования были статистический и научный анализ данных пациентов, полученных из медицинской документации, а также иммуногистохимическое исследование биопсийного материала на вирусный протеин р16. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах проводилось по тесту logrank, в 3 и более – по критерию хи-квадрат. Все значения p были двусторонними, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты с р16-положительным РНМ составляют в нашей стране не более 34% (22%, 95% ДИ 13–34%), в отличие от США и стран Европы. Выживаемость пациентов с наличием экспрессии вирусного протеина р16 статистически значимо выше, чем у пациентов с р16-негативным РНМ: 5-летняя СВ и ОВ пациентов с р16+ (все 5 умерших пациентов умерли от основного заболевания) составила 66,7% (SE 12,2%), 5-летняя СВ пациентов с р16-негативным раком – 25,9% (SE 6,2%), медиана СВ – 12,5 мес. ($p=0,003$), 5-летняя ОВ – 22,5% (SE 5,8%), медиана ОВ – 12,4 мес. ($p=0,001$). Для пациентов с р16-положительным РНМ, которым проведено рестадирирование, подтверждается разработанная нами ранее классификация на группы высокого и низкого онкологического риска. В группе низкого риска, в которую входят пациенты в возрасте до 45 лет включительно, женщины и лица с профессиями, требующими высшего образования ($n=8$), 5-летняя выживаемость (ОВ совпадает с СВ) составляет

88% (SE 12%), медиана выживаемости не достигнута, в группе высокого риска ($n=7$) – 43% (SE 19%), медиана выживаемости – 18,5 мес. ($p=0,057$). Это свидетельствует о существенном влиянии комплаентности пациентов на результаты лечения при РНМ.

Выводы. Выживаемость пациентов с наличием экспрессии вирусного протеина p16 статистически значимо выше, чем у пациентов с p16-негативным РНМ: 5-летняя скорректированная выживаемость – на 60,8%, 5-летняя общая – на 44,2% ($p=0,003$ при сравнении СВ и $p=0,001$ при сравнении ОБ). При стадировании РНМ с учетом результатов ИГХ-исследования на экспрессию вирусного протеина p16+ IV стадия определена не менее чем у 40,4% пациентов, что свидетельствует о том, что позднее выявление РНМ остается основной проблемой для указанной локализации.

Ключевые слова: рак небных миндалин, иммуногистохимическое исследование, вирусный протеин p16, выживаемость, группы риска

Lukyanouski R.¹, Kaliadzich Zh.² ✉, Papova D.¹, Skaromnik O.¹, Volkau V.¹

¹ Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Analysis of an Immunohistochemical Study for the Expression of the p16 Viral Protein in Patients with Cancer of the Palatine Tonsils

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, text editing – Lukyanouski R., Kaliadzich Zh.; data collection and processing of the material – Lukyanouski R., Kaliadzich Zh., Papova D.; statistical data processing, writing the text – Lukyanouski R., Papova D., Skaromnik O., Volkau V.

Submitted: 04.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: janept@list.ru

Abstract

Purpose. To analyze the results of an immunohistochemical study for the expression of the p16 viral protein in patients with palatine tonsil cancer and to evaluate the long-term results of treatment of patients with p16-positive and p16-negative palatine tonsil cancer in a comparative aspect.

Materials and methods. The material for the study was the data of 68 out of 218 patients with a morphologically verified diagnosis of palatine tonsil cancer stages I–IV, who received in 2015–2019 inpatient treatment in oncological clinics of the Republic of Belarus, which underwent an immunohistochemical study for the expression of the p16 viral protein. The research methods were statistical and scientific analysis of patient data obtained from medical records, as well as the results of an immunohistochemical study of biopsy material for viral protein p16. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method, survival in 2 groups was compared by the logrank test, in 3 or more groups by the chi-square test. All p values were two-sided, differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

Results. Patients with p16-positive palatine tonsil cancer in our country make up no more than 34% (22%, 95% CI 13–34%), in contrast to the United States and European countries. Survival of patients with p16 viral protein expression is statistically significantly higher than in patients with p16-negative palatine tonsil cancer: 5-year adjusted survival and relative survival of p16+ patients (all 5 patients died from the underlying disease) was 66.7% (SE 12.2%), 5-year adjusted survival in patients with p16-negative cancer – 25.9% (SE 6.2%), median adjusted survival 12.5 months ($p=0.003$), 5-year relative survival – 22.5% (SE 5.8%), median relative survival 12.4 months ($p=0.001$). For patients with p16-positive palatine tonsil cancer, who underwent restaging, the previously developed classification into groups of high and low oncological risks is confirmed. In the low-risk group, which includes patients up to and including 45 years of age, women and people with professions requiring higher education ($n=8$), the 5-year survival rate (adjusted survival is the same as relative survival) is 88% (SE 12%), the median survival was not achieved, in the high group ($n=7$) – 43% (SE 19%), the median survival was 18.5 months ($p=0.057$). This indicates a significant impact of patient compliance on the results of treatment with palatine tonsil cancer.

Conclusions. The survival of patients with the presence of the expression of the viral protein p16 is statistically significantly higher than in patients with p16-negative palatine tonsil cancer: 5-year adjusted survival by 60.8%, 5-year overall by 44.2 ($p=0.003$ when comparing adjusted survival and $p=0.001$ when comparing relative survival). When staging palatine tonsil cancer, taking into account the results of an IHC study on the expression of the viral protein p16+, stage IV was determined in at least 40.4% of patients, which indicates that the late detection of palatine tonsil cancer remains the main problem for this localization.

Keywords: palatine tonsil cancer, immunohistochemical study, viral protein p16, survival, risk groups

■ ВВЕДЕНИЕ

В XX веке существовали три теории развития рака: влияние канцерогенов, онкогенных мутаций и онкогенных вирусов. Вирусную теорию развития рака не признавали более 50 лет. В 1911 г. Фрэнсис Пейтон Роус – американский патолог, работающий в университете Рокфеллера (США), показал, что некий вирус (названный в его честь вирусом саркомы Роуса, RSV) вызывает саркому у кур [9]. Роус впервые номинировался на Нобелевскую премию еще в 1926 г., но получил всемирное признание только в 1966 г., за 4 года до смерти.

Известно семь вирусов человеческих опухолей: EBV, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа (HTLV1), семейство папилломавирусов человека (HPV), вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV), и полиомавирус клеток Меркеля (MCPyV) [4].

В 2020 г. в США было диагностировано 18 000 новых случаев рака ротоглотки [1], из них 60% ассоциированы с ВПЧ типа 16, средний возраст пациентов составляет 57 лет, а пики приходятся на 30 и 55 лет, в то время как средний возраст пациентов с орофарингеальным раком, как и с большинством злокачественных новообразований головы и шеи, не ассоциированных с ВПЧ, составляет 61 год. Сексуальное

поведение является важным фактором прогноза. Риск развития орофарингеального рака также выше (в 16 раз) у ВПЧ-положительных пациентов. В Европе и Северной Америке около 70–80% случаев рака ротоглотки обусловлены ВПЧ-инфекцией. Важным фактором риска возникновения орофарингеального рака является хроническое воспаление слизистой, вызванное употреблением табака и алкоголя: пациенты, выкуривающие более 1,5 пачки в день, имеют почти 3-кратное увеличение риска развития рака, пьющие алкоголь 4 или более раза в день – почти 7-кратное, совместное употребление табака и алкоголя повышает риск в 30 раз [2].

Общая 5-летняя выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями ротоглотки, по данным Bradley A. Schiff, составляет около 60% [2]. Однако прогноз меняется в зависимости от наличия/отсутствия экспрессии ВПЧ. У ВПЧ-положительных пациентов 5-летняя выживаемость составляет 75% (и 3-летняя выживаемость почти 90%), в то время как у ВПЧ-отрицательных пациентов 5-летняя выживаемость составляет 50% [2]. Более высокая выживаемость при ВПЧ-положительном раке обусловлена благоприятной биологией опухоли и более молодой, более здоровой популяцией пациентов. Наличие высокой экспрессии p16 улучшает прогноз как для ВПЧ-положительных, так и для ВПЧ-отрицательных опухолей ротоглотки [2].

С 2018 г. в Республике Беларусь рекомендована к использованию классификация TNM 8-го пересмотра, опубликованная в октябре 2016 г. и пришедшая на смену 7-й классификации 2007 г. В соответствии с новой редакцией классификации TNM орофарингеальный плоскоклеточный рак в зависимости от морфологии и иммунофенотипа опухоли классифицируется как p16-негативный и p16-позитивный, что влияет на стадию заболевания, это не было предусмотрено предыдущей TNM-классификацией.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов иммуногистохимического исследования на экспрессию вирусного протеина p16 у пациентов, страдающих раком небных миндалин, и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с p16-положительным и p16-негативным раком небных миндалин в сравнительном аспекте в Республике Беларусь [6, 7].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 68 из 218 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рака небных миндалин (РНМ) I–IV стадий, получивших в 2015–2019 гг. стационарное лечение в онкологических учреждениях Республики Беларусь, которым было выполнено иммуногистохимическое исследование на онкобелок p16 [5]. Мужчин было 62 (91%), женщин – 6 (9%). Медиана возраста пациентов составила 59,5 года (от 37 до 73 лет), нижний и верхний квартили – от 52 до 63,5 года. 40 (59%) пациентов были жителями города, 28 (41%) – жителями села. Большинство пациентов (n=36, 53%) имели рабочие профессии, 8 (12%) – инженерно-технические, 13 (19%) были пенсионерами, 7 (10%) не работали, 4 (6%) пациента были трудоспособного возраста, но в медицинской документации не содержалось данных о характере занятости. 11 (16%) пациентов имели первично-множественный рак. У 38 (56%) пациентов была поражена преимущественно правая сторона, у 30 (44%) – левая.

Методами исследования были статистический и научный анализ данных пациентов, полученных из медицинской документации, а также иммуногистохимическое исследование на онкобелок p16. Материал был фиксирован в 10%-ном нейтральном формалине в течение 24 часов при комнатной температуре, залит в парафиновые блоки. Демаскировка антигенов проводилась в водяной бане при температуре 98 °C в течение 30 минут с использованием буферного раствора Bond Retrieval Solution 2 (pH 9.0) (Leica Biosystems). Окрашивание выполнялось в ручном режиме с использованием готовых моноклональных мышиных антител к белку p16 (клон 6H12 производства Leica Biosystems) и визуализирующей системы Novolink Polymer Detection System (Leica Biosystems). Сильное диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание p16 в $\geq 70\%$ опухолевых клеток расценивалось как положительная реакция.

Статистический анализ данных проводился в соответствии с правилами представления результатов медико-биологических исследований [3]. Результаты лечения оценивались с помощью расчета и анализа скорректированной (онкоспецифической, канцерспецифической) выживаемости (СВ), общей выживаемости (ОВ), медианы СВ и ОВ. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах проводилось по тесту logrank, в 3 и более – по критерию хи-квадрат. Все значения p были двусторонними, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводились в программном комплексе STATISTICA 10.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 54,7 мес. (от 37,8 до 85,1 мес.). За время наблюдения от основного заболевания умерли 43 (63%) пациента, от других причин – 3 (5%) пациента. 1-летняя скорректированная выживаемость составила 62,9% (SE 5,9%), 5-летняя – 35,0% (SE 5,9%), медиана СВ – 15,3 мес.; 1-летняя общая выживаемость – 61,8% (SE 5,9%), 5-летняя ОВ – 32,0% (SE 5,7%), медиана ОВ – 15,3 мес.

В соответствии с 7-й редакцией классификации TNM (8-я редакция была принята в Беларуси в 2018 г., а пациенты, включенные в настоящее исследование, получили стационарное лечение в онкологических учреждениях Республики Беларусь в 2015–2019 гг.) распределение по стадиям было следующим: I стадия диагностирована у 1 (1,5%) пациента, II – у 11 (16,2%), III – у 19 (27,9%), IV – у 37 (54,4%). Графики ОВ пациентов с РНМ II–IV стадий представлены на рис. 1. Для сравнения также приведена ОВ всех 218 пациентов в зависимости от стадии.

Как видно на рис. 1, выживаемость пациентов, которым выполнено исследование на p16, практически соответствует таковой во всей когорте пациентов.

Далее было проведено рестадирирование РНМ в соответствии с 8-й редакцией правил классификации и стадирования рака, учитывающей результаты иммуногистохимического исследования на наличие экспрессии онкобелка p16. Из 68 пациентов, которым выполнено исследование на p16, у 15 (22,1%) человек диагностирован p16-положительный рак (рис. 2), у 53 (77,9%) – p16-негативный (рис. 3).

На рис. 4 представлены кривые выживаемости для пациентов с p16+ и p16–.

Как показано на рис. 4, СВ и ОВ пациентов с p16-положительным РНМ существенно выше, чем у пациентов с p16-негативным РНМ: 5-летняя СВ – на 60,8%, 5-летняя ОВ – на 44,2%. Так, 1-летняя СВ и ОВ пациентов с p16+ (все 5 умерших пациентов

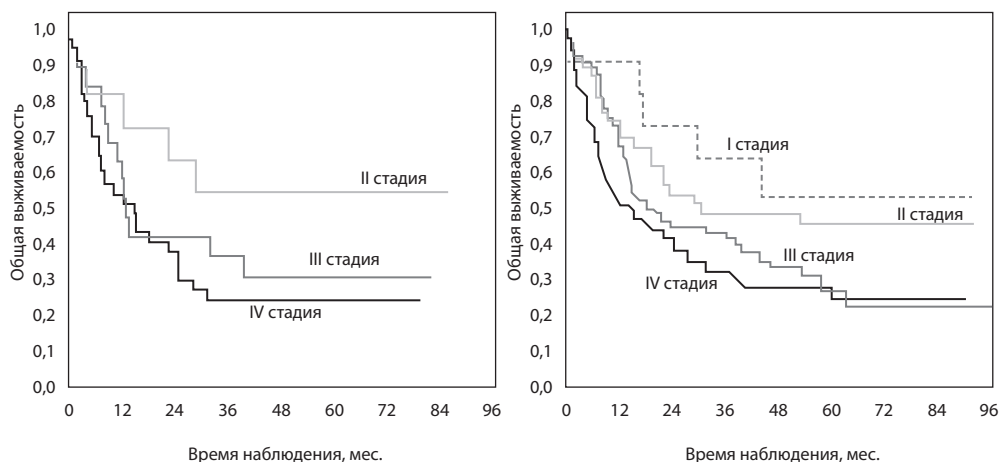


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, включенных в исследование (слева), и всей когорты пациентов с РНМ, получивших стационарное лечение (справа) в 2015–2019 гг., в зависимости от стадии

Fig. 1. Overall survival of patients included in the study (left) and the entire cohort of patients with palatine tonsil cancer who received inpatient treatment (right) in 2015–2019, depending on the stage

умерли от основного заболевания, следовательно, СВ и ОБ равны) составила 86,7% (SE 8,8%), 5-летняя – 66,7% (SE 12,2%), медиана не достигнута, в то время как 1-летняя СВ пациентов с p16– составила 56,1% (SE 6,9%), 5-летняя – 25,9% (SE 6,2%), медиана СВ – 12,5 мес., 1-летняя ОБ – 54,7% (SE 6,8%), 5-летняя – 22,5% (SE 5,8%), медиана

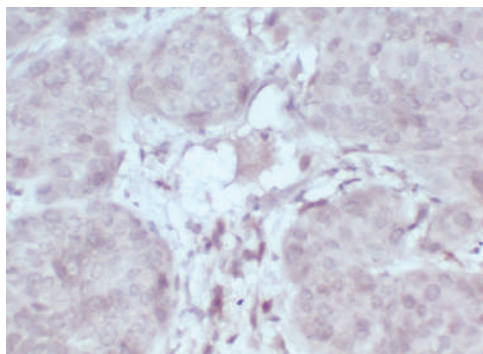
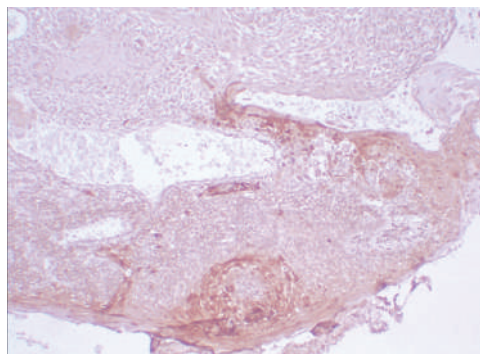


Рис. 2. Отсутствие окрашивания с антителом p16 – негативная реакция (слева) (контрокраска: гематоксилин Гарриса, увеличение: объектив 40х), фокальное окрашивание ядер и цитоплазмы с p16 в 30% опухолевых клеток – негативная реакция (справа) (контрокраска: гематоксилин Гарриса, увеличение: объектив 10х)

Fig. 2. No staining with p16 antibody – negative reaction (left) (counter-stain: Harris hematoxylin, magnification: 40× objective), focal staining of nuclei and cytoplasm with p16 in 30% of tumor cells – negative reaction (right) (contrastain: Harris hematoxylin, magnification: 10× objective)

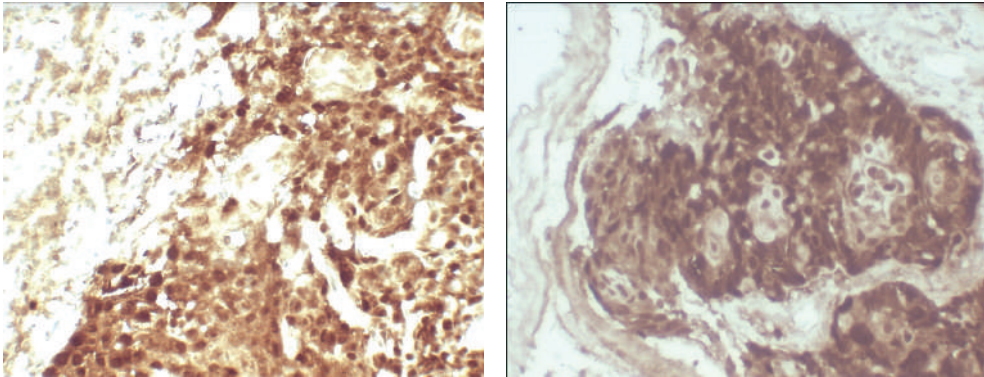


Рис. 3. Сильное диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание с антителами к p16 – положительная реакция (контрокраска: гематоксин Гарриса, увеличение: объектив 10×)
Fig. 3. Strong diffuse nuclear and cytoplasmic staining with antibodies to p16 – positive reaction (counter stain: Harris's hematoxylin, magnification: objective 10×)

ОВ – 12,4 мес. ($p=0,003$ при сравнении СВ и $p=0,001$ при сравнении ОВ). При этом группы пациентов с p16+ и p16– были сопоставимы по степени местной распространенности опухоли, степени метастатического поражения лимфоузлов, наличию отдаленных метастазов, а также стадии, выставленной без учета p16 (табл. 1).

Так, например, доли пациентов с N0 и N1 совпадают с точностью до 1%, доли пациентов с T4 и IV стадией – с точностью до 2%. Следовательно, действительно пациенты с положительным тестом на наличие экспрессии онкобелка p16 более адекватно реагируют на предложенное лечение и имеют меньший онкологический риск.

Параметры рестадирования пациентов с p16+ представлены в табл. 2.

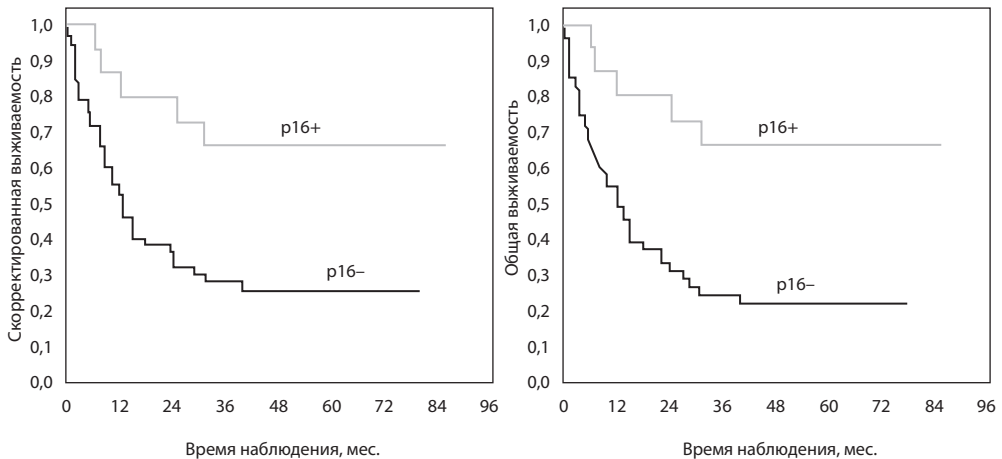


Рис. 4. СВ (слева) и ОВ (справа) пациентов с p16+ и p16–
Fig. 4. Adjusted survival (left) and relative survival (right) of patients with p16+ and p16–

Таблица 1

Распределение пациентов с p16+ и p16– по категориям классификации TNM и стадии

Table 1

Distribution of patients with p16+ and p16– by TNM classification category and stage

Категория классификации TNM	Группа пациентов		Р-уровень
	p16+, абс. (%)	p16–, абс. (%)	
Категория T: – T1 – T2 – T3 – T4	7 (13,2) 21 (39,6) 17 (32,1) 8 (15,1)	3 (20,0) 8 (53,4) 2 (13,3) 2 (13,3)	0,50
Категория N: – N0 – N1 – N2 – N3	14 (26,4) 14 (26,4) 20 (37,7) 5 (9,4)	4 (26,7) 4 (26,7) 5 (33,3) 2 (13,3)	0,97
Категория M: – M0 – M1	51 (96,2) 2 (3,8)	14 (93,3) 1 (6,7)	0,53*
Стадия: – I – II – III – IV	1 (1,9) 9 (17,0) 14 (26,4) 29 (54,7)	0 (0,0) 2 (13,3) 5 (33,3) 8 (53,4)	0,90

Примечание: * p рассчитан по критерию Фишера.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, только у 1 пациента с p16+ стадия осталась прежней – IV стадия РНМ, это пациент с отдаленными метастазами, у остальных 14 (93%) человек стадия была уменьшена, причем у 6 (40%) – на 2 стадии: у 2 (13%) – с III на I, у 4 (27%) – с IV на II.

Медиана времени наблюдения за 15 пациентами с p16+ составила 51,6 мес. (от 37,8 до 85,1 мес.). Выживаемость пациентов с p16+ в зависимости от стадии показана на рис. 5.

Поскольку все 5 умерших в течение времени наблюдения пациентов умерли от основного заболевания, СВ и ОВ для исследуемой группы пациентов совпадают. Различия в выживаемости при сравнении разных стадий не достигают статистической значимости из-за малого объема групп ($p=0,18$), однако иллюстративно следует

Таблица 2

Распределение пациентов с p16+ по стадии заболевания до и после рестадирования

Table 2

Distribution of patients with p16+ by stages of the disease before and after restaging

Стадия		Количество пациентов
До рестадирования	После рестадирования	
II	I	2 (13%)
III	I	2 (13%)
III	II	3 (20%)
IV	II	4 (27%)
IV	III	3 (20%)
IV	IV	1 (7%)

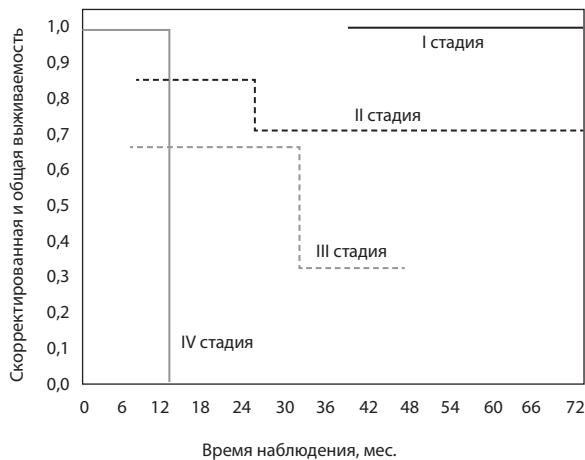


Рис. 5. СВ и ОБ пациентов с p16+ при разных стадиях

Fig. 5. Adjusted survival and relative survival of patients with p16+ at different stages

отметить, что к моменту последнего контроля из 4 пациентов с РНМ I стадии с p16+ один живет более 5 лет, один – более 4 лет и 2 – более 3 лет. Из 3 пациентов с РНМ с p16+ III стадии двое умерли от основного заболевания через 7 месяцев и 31 месяц соответственно, 3-й живет около 4 лет. Пациент, имеющий отдаленные метастазы, умер от основного заболевания через год.

Ранее (в предыдущих исследованиях, результаты которых находятся в процессе публикации) нами были определены группы онкологического риска для пациентов, страдающих РНМ, основанные на 3 преимущественно демографических показателях. В группу низкого онкологического риска вошли пациенты в возрасте до 45 лет включительно, женщины и лица, имеющие профессии, требующие высшего образования, эта группа составила 30,7% от всей когорты пациентов с РНМ. Остальные 69,3% пациентов составили группу высокого риска. В сопоставимых по распространенности заболевания группах риска СВ и ОБ различались статистически значимо ($p < 0,001$). В группе высокого риска 5-летняя СВ составила 26,7% (SE 3,8%), медиана СВ – 13,2 мес., 5-летняя ОБ – 20,4% (SE 3,6%), медиана ОБ – 12,4 мес. 5-летняя СВ пациентов группы низкого риска составила 65,7% (SE 6,7%), 5-летняя ОБ – 54,6% (SE 6,8%), медианы не достигнуты [8].

На рис. 6 представлены графики выживаемости пациентов с наличием экспрессии онкобелка p16 в выявленных ранее группах онкологического риска (как было сказано ранее, СВ и ОБ для групп пациентов, в которых все умершие пациенты умерли от основного заболевания, совпадают).

Как показано на рис. 6, закономерности, выявленные нами ранее для всей когорты пациентов с РНМ, сохраняются и для p16-положительных пациентов. В группе низкого риска 5-летняя выживаемость составляет 88% (SE 12%), медиана выживаемости не достигнута, в группе высокого риска ($n=7$) – 43% (SE 19%), медиана выживаемости – 18,5 мес. ($p=0,057$). Это свидетельствует о существенном влиянии комплаентности пациентов на результаты лечения при РНМ.

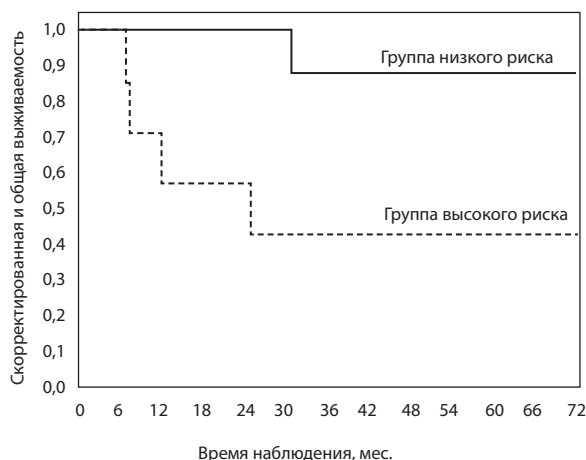


Рис. 6. СВ и ОВ пациентов с p16+ в зависимости от группы риска
Fig. 6. Adjusted survival and relative survival of patients with p16+ depending on the risk group

Необходимо подчеркнуть, что из 68 пациентов, включенных в настоящее исследование, при рестадировании IV стадия снижена до II и III у 10% (95% ДИ 4–20%) пациентов. Это означает, что в генеральной совокупности пациентов с РНМ (с вероятностью 95%) при учете в определении стадии результатов ИГХ-исследования на экспрессию онкобелка p16+ IV стадия будет установлена не более чем у 20% реже, чем при стадировании в соответствии с 7-й редакцией TNM. Учитывая, что в общей когорте пациентов с РНМ (n=218) IV стадия изначально (по классификации в соответствии с 7-й редакцией TNM) была диагностирована у 50,5%, рестадирование приведет к установлению IV стадии не менее чем у 40,4% пациентов, что свидетельствует о том, что позднее выявление РНМ остается основной проблемой для указанной локализации.

■ ВЫВОДЫ

1. В Республике Беларусь пациенты с p16-положительным раком небных миндалин составляют не более 34% от всей когорты пациентов, страдающих РНМ, в настоящем исследовании это 22,1% (95% ДИ 12,9–33,8%).
2. Выживаемость пациентов с наличием экспрессии вирусного протеина p16 статистически значимо выше, чем у пациентов с p16-негативным РНМ: 5-летняя СВ – на 60,8%, 5-летняя ОВ – на 44,2%. 5-летняя СВ и ОВ пациентов с p16+ (все 5 умерших пациентов умерли от основного заболевания, следовательно, СВ и ОВ равны) составила 66,7% (SE 12,2%), 5-летняя СВ пациентов с p16-негативным раком – 25,9% (SE 6,2%), медиана СВ – 12,5 мес., 5-летняя ОВ – 22,5% (SE 5,8%), медиана ОВ – 12,4 мес. ($p=0,003$ при сравнении СВ и $p=0,001$ при сравнении ОВ).
3. Для пациентов с p16-положительным РНМ, которым проведено рестадирование, подтверждается разработанная нами ранее классификация на группы высокого и низкого онкологического риска. В группе низкого риска, в которую входят пациенты в возрасте до 45 лет включительно, женщины и лица с профессиями, требующими высшего образования (n=8), 5-летняя выживаемость (ОВ совпадает

с СВ) составляет 88% (SE 12%), медиана выживаемости не достигнута, в группе высокого риска (n=7) – 43% (SE 19%), медиана выживаемости – 18,5 мес. (p=0,057). Это свидетельствует о существенном влиянии комплаентности пациентов на результаты лечения при РНМ.

4. Установлено, что при стадировании РНМ с учетом результатов ИГХ-исследования на экспрессию вирусного протеина p16+ IV стадия будет определена не менее чем у 40,4% пациентов, что свидетельствует о том, что позднее выявление РНМ остается основной проблемой для указанной локализации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590
2. Bradley A. Schiff. *Oropharyngeal squamous cell carcinoma*. Montefiore Medical Center, The University Hospital of Albert Einstein College of Medicine.
3. Lang T.A. *How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers; translation from English ed. V.P. Leonov. M.: Practical medicine.* 2011; 480 p.
4. Kovalev A.A. Human cancer viruses. *Health of Ukraine. Oncology. Hematology. Chemotherapy.* 2019;3:5–6. Available at: https://health-ua.com/newspaper/tn_onkologiya/43215-tematichnij-nomer-onkologiya-gematologiya-hmoterapiya--3-59-2019-r (accessed 28.07.2023). (in Russian)
5. ASOI "Belarusian Cancer Registry".
6. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision (ICD-10) Brief version.* MN.: LLC "Asar". 2001; 400 p. (in Russian)
7. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol.* Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional editions. 2019; 616 p. (in Russian)
8. Lukyanovsky R.V., Skaromnik O.N., Volkau V.S., Mirylenko L.V., Kaliadzhich Z.V. Epidemiology of malignant neoplasms of palatine tonsils in the Republic of Belarus. *Healthcare.* 2023;8:5–11. (in Russian)
9. Rous P. A transmissible avian neoplasm. (Sarcoma of the commonfowl.). *J. Exp. Med.* 1910;12:696–705.