

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

Роль маркера p16 вируса папилломы человека в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага

К.А. Золотарев¹⁻³, А.М. Мудунов^{2, 4}, Ю.В. Алымов¹, О.А. Саприна¹, Д.А. Пешко^{1, 2, 5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Онкологический центр №1 — филиал ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁵ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Константин Александрович Золотарев zolotarev31@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), идентифицирован как отдельная нозологическая единица в рамках плоскоклеточного рака головы и шеи. Это связано с особенностями заболевания и локализации (опухоль преимущественно возникает в небных или язычной миндалинах). Первичный плоскоклеточный рак ротоглотки зачастую дебютирует в виде метастазов рака из невыявленного первичного очага.

Цель исследования – показать взаимосвязь наличия маркера ВПЧ p16 у пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага с первичным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 151 пациент с метастазами в шейных лимфатических узлах из невыявленного первичного очага, с 2014 по 2024 г. получавший лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения №10 Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, у 83 из которых обнаружен p16 – суррогатный маркер ВПЧ.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи наличия ВПЧ в метастатическом очаге и плоскоклеточного рака ротоглотки. Сложность выявления первичного очага, скорее всего, обусловлена небольшим размером этого очага и его подслизистым расположением, а также ранним метастазированием в лимфатические узлы.

Заключение. Чтобы не пропустить клинически скрытый плоскоклеточный рак ротоглотки, необходимы междисциплинарное сотрудничество и проведение тщательного иммуногистологического исследования, особенно тест на суррогатный маркер ВПЧ p16.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак без выявленного первичного очага, плоскоклеточный рак, рак ротоглотки, выживаемость

Для цитирования: Золотарев К.А., Мудунов А.М., Алымов Ю.В. и др. Роль маркера p16 вируса папилломы человека в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):75–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

The role of human papillomavirus marker p16 in identifying the primary focus in patients with metastases of squamous cell carcinoma from an undiagnosed primary focus

K.A. Zolotarev¹⁻³, A.M. Mudunov^{2, 4}, Yu. V. Alymov¹, O.A. Saprina¹, D.A. Peshko^{1, 2, 5}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld.2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;
³Oncological Center No. 1 – a branch of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia;
⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;
⁵Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Boul’var, Moscow 115682, Russia

Contacts: Konstantin Aleksandrovich Zolotarev zolotarev31@mail.ru

Introduction. Squamous cell carcinoma of the oropharynx associated with Human papilloma virus (HPV) has been identified as a distinct nosological unit among squamous cell carcinoma of the head and neck. This is due to the peculiarities of the disease and localization (the tumor mainly occurs in the palatine or lingual tonsils). Primary squamous cell carcinoma of the oropharynx often debuts in the form of cancer metastases from an undiagnosed primary focus.

Aim. To show relationship between presence of the HPV marker p16 in patients with metastases from an undiagnosed primary focus with primary squamous cell carcinoma of the oropharynx.

Materials and methods. The retrospective study included 151 patients with cervical lymph node metastases from an undiagnosed primary focus, treated from 2014 to 2024 in the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 10 of the N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology, 83 of whom were found to have p16 – a surrogate marker of HPV.

Results. The findings suggest a strong relationship between the presence of HPV in the metastatic focus and oropharyngeal squamous cell carcinoma. The difficulty of identifying the primary focus is most likely due to the small size of this focus and its submucosal location, as well as with early metastasis to the lymph nodes.

Conclusion. In order not to miss clinically latent squamous cell carcinoma of the oropharynx, interdisciplinary collaboration and conduct of thorough immunohistological study, especially a surrogate marker test for HPV p16, are needed.

Keywords: human papillomavirus, cancer without identified primary focus, squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, survival

For citation: Zolotarev K.A., Mudunov A.M., Alymov Yu.V. et al. The role of human papillomavirus marker p16 in identifying the primary focus in patients with metastases of squamous cell carcinoma from an undiagnosed primary focus. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):75–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-75-82>

Введение

Плоскоклеточный рак ротоглотки (ПРР) является отдельной нозологической единицей из-за ассоциации с вирусом папилломы человека (ВПЧ). На основе данных ретроспективных и проспективных исследований плоскоклеточный рак, ассоциированный с ВПЧ, признан уникальным типом опухоли, имеющим определенные демографические особенности, характерный молекулярный профиль и значительно лучший прогноз [1–4]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что ВПЧ-положительный ПРР чаще наблюдается у молодых пациентов, которые имеют высокий социально-экономический статус, большое количество половых партнеров, практикуют оральный секс, в незначительных количествах употребляют алкоголь и практически не курят [5–7].

Еще в 1983 г. микробиологи-иммунологи впервые предположили, что ВПЧ оказывает влияние на канцерогенез полости рта и ротоглотки. Позже был проведен метаанализ для сравнения частоты выявления ВПЧ в ходе биопсии при плоскоклеточном раке полости рта и плоскоклеточном раке головы и шеи, результаты которого показали, что вирусные онкогены играют боль-

шую роль в патогенезе этого заболевания [8]. На молекулярном уровне при ВПЧ-положительном ПРР реже выявляют мутации в гене *p53*, чем при ВПЧ-отрицательном ПРР [9]. Также доказано, что при ВПЧ-ассоциированном раке почти всегда имеется гиперэкспрессия белка p16 в опухоли, что редко встречается при ВПЧ-отрицательном ПРР [10]. Наконец, эти опухоли связаны с лучшими показателями выживаемости, несмотря на тенденцию к появлению метастазов в лимфатических узлах [1, 2, 11, 12].

Относительно высокая распространенность транскрипционно активного ВПЧ при метастазах из невыявленного первичного очага (НПО) обусловлена многими факторами. Одним из них является рост числа случаев плоскоклеточного рака, связанного с ВПЧ. В подавляющем большинстве случаев плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированный с этим вирусом, возникает в ротоглотке. Результаты исследования, проведенного в Швеции, продемонстрировали 7-кратное увеличение ВПЧ-ассоциированного рака миндалин с 1970 по 2006 г. [13]. Также за последние десятилетия отмечается резкий рост частоты возникновения случаев ВПЧ-положительного рака ротоглотки (на 225 %),

в то время как число случаев ВПЧ-отрицательного рака ротоглотки снижается [14]. С учетом роста заболеваемости ВПЧ-положительного рака ротоглотки некоторые исследователи рассматривают данную ситуацию как эпидемию, принимая во внимание ее ассоциацию с инфекционным агентом [15]. В связи с этим, а также с учетом уникальности биологии ВПЧ-положительного ПРР в настоящее время проводятся исследования, посвященные методам лечения данных опухолей. Таким образом, выявление ВПЧ-статуса при ПРР приобретает все большее значение в клинической практике.

Вопрос о том, какой метод выявления ВПЧ является наилучшим, остается спорным [16], однако в основном исследователи рекомендуют использовать иммуногистохимический анализ для определения экспрессии p16, чтобы обнаружить ВПЧ высокого риска [1, 17]. p16 представляет собой белок-супрессор опухоли, который ингибирует циклинзависимую киназу 4A. Также важнейший молекулярный путь канцерогенеза клеток плоскоклеточного эпителия происходит через вирусные онкопротеины E6 и E7 [18]. E7 связывается с белком ретинобластомы, что приводит к высвобождению фактора транскрипции E2F, который вызывает повышенную регуляцию p16 в инфицированных эпителиальных клетках [1, 19, 20]. Иммуногистологическая сверхэкспрессия p16 предложена в качестве диагностически ценного суррогатного биомаркера онкогенной инфекции ВПЧ [21, 22].

Однако за пределами ротоглотки сверхэкспрессия p16 теряет специфичность в отношении транскрипционно активного ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи [23]. Кроме того, примерно в 20 % случаев агрессивный плоскоклеточный рак кожи головы и шеи может проявлять диффузную положительную реакцию на p16, которая не связана с ВПЧ высокого риска, включая метастазы в лимфатических узлах шеи. Также p16 не обладает специфичностью при низкой распространенности, например, когда высока вероятность рака легкого или кожи, поскольку во многих случаях плоскоклеточный рак данной локализации также является p16-положительным, но не связан с ВПЧ [24–26]. Особенности таких опухолей и их клиническое поведение малоизвестны.

Наиболее частой локализацией метастазов плоскоклеточного рака из НПО является ротоглотка (эпителий складок небных миндалин или язычной миндалины); в 90 % случаев здесь обнаруживается первичный очаг [27]. Метастазы из НПО в носоглотке и гортаноглотке (грушевидном синусе) встречаются реже.

Плоскоклеточный рак, ассоциированный с ВПЧ, чаще всего развивается в небных и язычной миндалинах. Эти опухоли в основном дебютируют в виде метастазов в лимфатических узлах шеи из НПО. Данных, подтверждающих ассоциацию ВПЧ с такими мета-

стазами, мало. Чтобы исследовать эту взаимосвязь, мы решили изучить клинические, гистологические и молекулярные данные 151 пациента с метастазами из НПО, у которых заподозрен первичный очаг в небных или язычной миндалинах.

Цель исследования — показать взаимосвязь наличия маркера ВПЧ p16 у пациентов с метастазами из НПО с первичным ПРР.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включен 151 пациент с метастазами в шейных лимфатических узлах из НПО, с 2014 по 2024 г. получавший лечение в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 10 Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Больным проведены диагностические исследования: компьютерная томография (КТ) головы и шеи, грудной клетки и брюшной полости, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, а также эндоскопическое исследование глотки, гортани, трахеи, бронхов и пищевода. Также выполнен тест на определение суррогатного маркера ВПЧ p16 и ДНК вируса Эпштейна–Барр в сыворотке крови. Для подтверждения злокачественности опухоли проведены цитологическое исследование лимфатических узлов шеи, диагностическая биопсия узлов шеи и мультифокальная биопсия основания языка и носоглотки. У пациентов, которым выполняли биопсию предполагаемого первичного очага, первичный очаг не подтвердился. По данным морфологического исследования у всех больных выявлен плоскоклеточный рак.

Также проанализированы клинические данные из медицинских карт пациентов (возраст, пол больных, факторы риска — табакокурение и употребление алкоголя). Клиническое наблюдение не входило в задачи исследования.

Из патоморфологического архива Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина взяты гистологические препараты, содержащие опухолевый материал (парафиновые блоки, биопсийный материал), который изучили с помощью иммуногистохимического и молекулярного методов исследования. Полученные гистологические препараты использованы для определения суррогатного маркера p16.

Патолого-анатомическое обследование включало оценку гистологического типа и степени дифференцировки опухолей.

Выполнено иммуногистохимическое исследование с целью определения p16. Окрашивание иммунопероксидазой проводили на фиксированных формах, пропитанных парафином срезах ткани толщиной 4 мкм с использованием системы пероксидазы DAKO LSAB2 (DAKO Corp, Карпентария, США) в соответствии с инструкциями производителя. Антиген извлечен путем микроволнового нагрева в течение 10 мин в 10 ммоль/л

цитратного буфера (рН 6). Использовали моноклональное антитело p16 (разведение 1:40; Novocastra Laboratories Ltd., Великобритания).

Положительное иммуноокрашивание на p16 расценено как сильные ядерная и цитоплазматическая реакции (в большинстве опухолевых клеток), а отрицательное — как отсутствие реакции или незначительная реакция (в некоторых рассеянных опухолевых клетках).

Результаты

У большинства пациентов с положительным p16-статусом (54,2 % случаев) было заболевание N2b—3a стадии, у меньшинства (14,5 % случаев) — N1 стадии. Чаще всего поражались лимфатические узлы верхней трети шеи (65,1 % случаев) и наблюдалась низкая

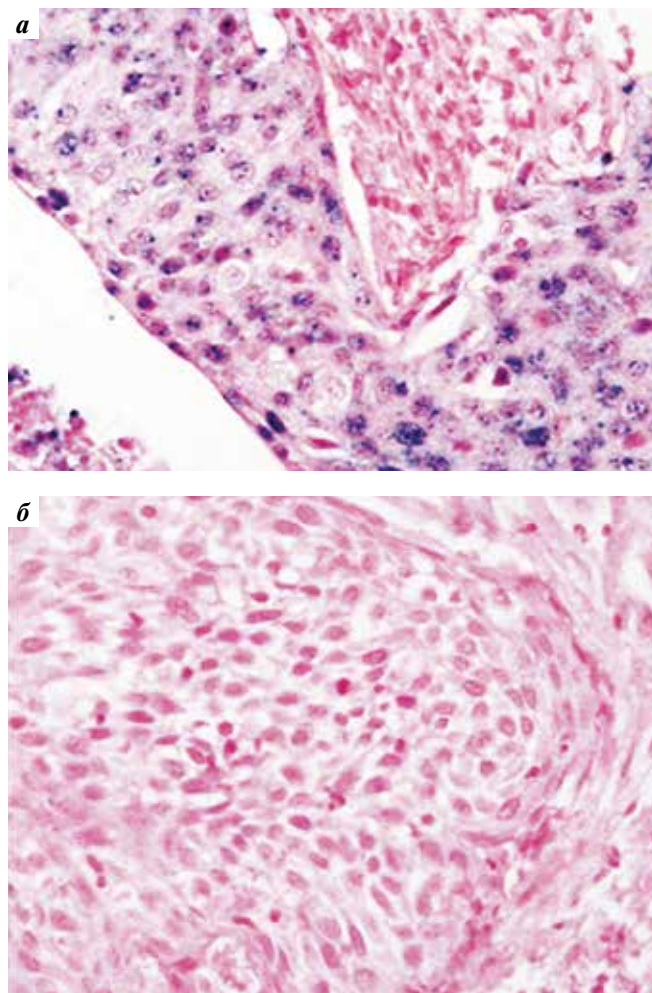


Рис. 1. Гистологическое исследование лимфатического узла шеи: а — опухоль, ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ); б — ВПЧ-отрицательная опухоль. $\times 600$. В ВПЧ-положительной опухоли белок p16 окрашивается синим цветом, отмечается его диффузная экспрессия
Fig. 1. Histological examination of the neck lymph node: a — tumor associated with human papillomavirus (HPV); б — HPV-negative tumor. $\times 600$. In HPV-positive tumors, the p16 protein is stained blue, its diffuse expression is noted

Таблица 1. Характеристика пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом (по степени поражения регионарных лимфатических узлов N, локализации метастазов, полу, степени дифференцировки опухоли, статусу курения и возрасту)

Table 1. Characteristics of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed primary focus with p16-positive status (by degree of injury of regional lymph node N, metastases location, sex, degree of tumor differentiation, smoking status and age)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет Age, years	54,9 $\pm$ 9,1
Степень поражения регионарных лимфатических узлов, n (%): Extent of regional lymph node injury, n (%):	
N1	12 (14,5)
N2b—3a	45 (54,2)
N3b	26 (31,3)
Локализация опухоли, n (%): Tumor localization, n (%):	
верхняя треть шеи upper third of the neck	54 (65,1)
средняя треть шеи middle third of the neck	8 (9,6)
нижняя треть шеи lower third of the neck	6 (7,2)
верхний, средний, нижний уровни лимфатических узлов шеи upper, middle, lower levels of neck lymph nodes	15 (18,1)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской men	51 (61,5)
женский women	32 (38,5)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Degree of tumor differentiation, n (%):	
G ₁	22 (26,5)
G ₂	21 (25,3)
G ₃	40 (48,2)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	26 (31,3)

степень дифференцировки (G₃) (48,2 % случаев). В группе положительного p16-статуса мужчин (61,5 %) было больше, чем женщин (38,5 %) (табл. 1).

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из НПО составила 79,9 $\pm$ 4,8 %, 10-летняя — 79,9 $\pm$ 4,8 %; медиана достигнута не была (табл. 2, рис. 2). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования оказалась равной 63,1 $\pm$ 5,3 %, 10-летняя — 63,1 $\pm$ 5,3 %; медиана не достигнута.

Хороший прогноз отмечен у пациентов с положительным p16-статусом. Умерли 15 (18,1 %) больных (табл. 3).

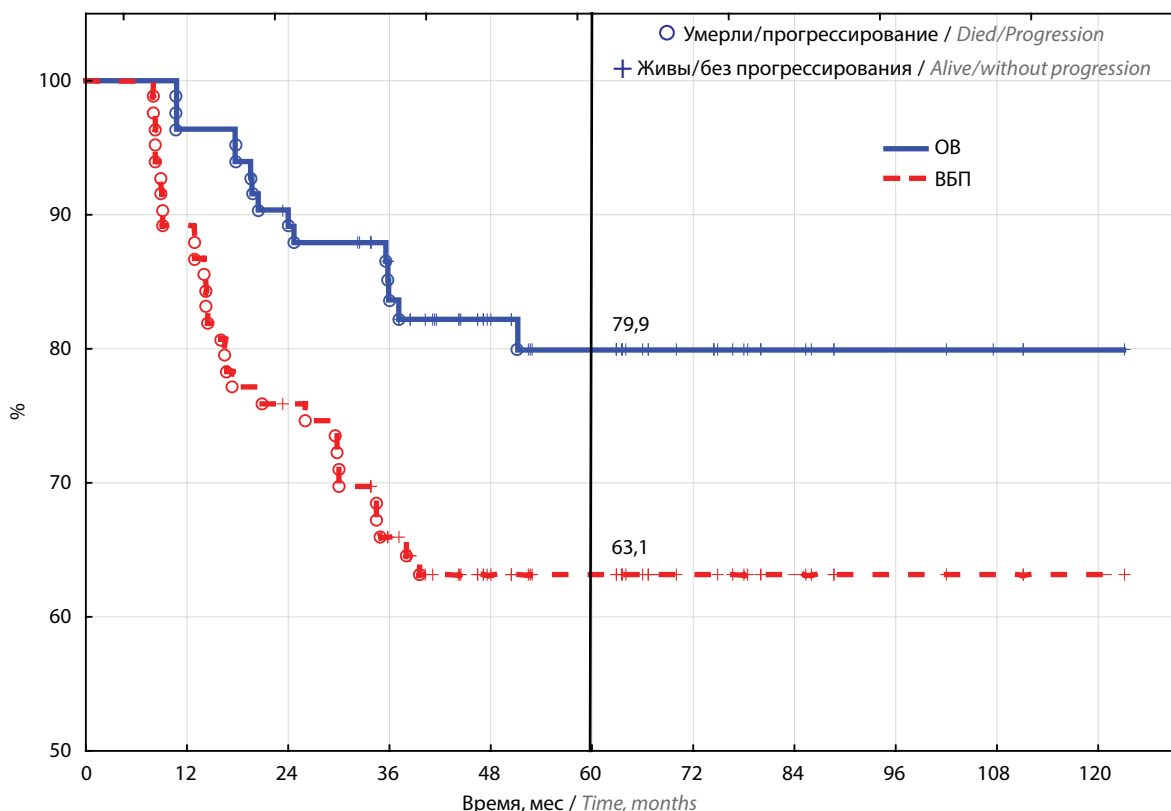


Рис. 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага в зависимости от p16-статуса (по методу Каплана–Майера)

Fig. 2. Overall survival and progression-free survival of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed primary site depending on p16 status (Kaplan–Mayer method)

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом, %

Table 2. Overall survival and progression-free survival of patients with squamous cell carcinoma metastases from an undiagnosed p16-positive primary focus with p16-positive status, %

Период наблюдения, лет Follow-up period, years	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
1	96,4 ± 2,0	89,2 ± 3,4
3	83,6 ± 4,2	65,9 ± 5,2
5	79,9 ± 4,8	63,1 ± 5,3
10	79,9 ± 4,8	63,1 ± 5,3

Обсуждение

В последнее десятилетие выявлена связь между ВПЧ-ассоциированным ПРР и метастазами плоскоклеточного рака из НПО. По нашим данным, в подавляющем большинстве случаев такие метастазы развиваются

Таблица 3. Исход у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага с p16-положительным статусом

Table 3. Outcome in patients with squamous cell carcinoma metastases from an undetected primary focus with a p16-positive status

Исход Outcome	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Живы без рецидива и метастазов Alive without recurrence and metastases	53 (63,9)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Alive with relapse (in regional lymph nodes)	15 (18,1)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Death from cancer	13 (15,7)
Живы с рецидивом (в регионарных лимфатических узлах) Death during treatment	2 (2,4)
Прогрессирование заболевания Disease progression	30 (36,1)

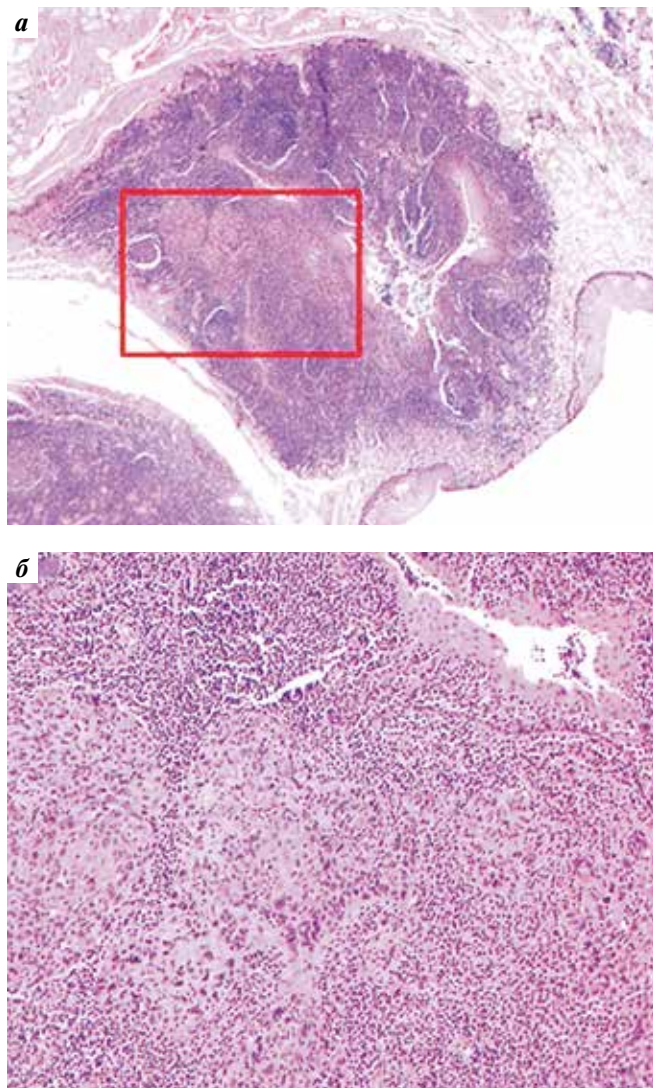


Рис. 3. Гистологическое исследование плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага в тонзиллярной складке, ассоциированного с вирусом папилломы человека: а — $\times 100$; б — $\times 200$. Небольшой первичный очаг. При низкой мощности микроскопа опухоль трудно оценить (обведена прямоугольником), она не вовлекает поверхностный эпителий. Опухолевые клетки без стромальной десмоплазии, выходят из миндалевидной складки и сливаются с окружающей лимфоидной тканью

Fig. 3. Histological examination of squamous carcinoma from an undiagnosed primary focus in the tonsillar fold associated with human papilloma virus: а — $\times 100$; б — $\times 200$. A small primary focus. With low microscope power, the tumor is difficult to assess (surrounded by rectangle), it does not involve the surface epithelium. Tumor cells are without stromal desmoplasia, they emerge from the Plica fimbriata and are fused with the surrounding lymphoid tissue

при опухолях с биологически активным ВПЧ, локализующихся в нёбных миндалинах и на основании языка. В этих областях ВПЧ поражает сетчатый эпителий складок миндалин, поскольку он имеет прерывистую базальную мембрану и содержит небольшие внутриэпителиальные кровеносные сосуды. Злокачественные опухоли, возникающие из этого эпителия, способны к раннему метастазированию и фактически не имеют генетических изменений, необходимых для проникновения в подслизистую оболочку (рис. 3) [28, 29].

Проведение иммуногистохимического исследования для выявления p16 может помочь обнаружить небольшие опухоли лимфоэпителиальной дифференцировки, которые напоминают физиологический эпителий крипты миндалины (рис. 3). Для определения первичного опухолевого очага также необходимо сотрудничество клиницистов и патологоанатомов, поскольку не всегда пациентам с метастазами из НПО без апроса лечащего врача выполняют иммуногистохимическое исследование с целью обнаружения p16.

Таким образом, p16-положительный плоскоклеточный рак с метастазами из НПО имеет благоприятный прогноз, независимо от ВПЧ-статуса опухоли. Это доказывает, что тесты, специфичные для ВПЧ, не сильно дополняют клиническую информацию, полученную в ходе исследования на p16, помогающего заподозрить первичный очаг в ротоглотке. Поскольку сейчас существуют различные схемы лечения ПРР с хорошим прогнозом, p16 может быть лучшим биомаркером для определения плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага в связи с его нахождением в ротоглотке. Это также подтверждается данными других исследований. Так, результаты клинического исследования III фазы показали, что исследование на p16 позволяет выявить пациентов с хорошим прогнозом более точно, чем тесты на ВПЧ или p16 и ВПЧ [30].

Заключение

Таким образом, у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком без выявленного первичного очага для нахождения первичного опухолевого очага в нёбных или язычной миндалинах необходимо определять специфический и/или суррогатный маркер ВПЧ p16.

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

1. Adelstein D.J., Ridge J.A. et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* 2009;31(11):1393–422. DOI: 10.1002/hed.21269
2. Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261–9. DOI: 10.1093/jnci/djn01
3. Ragin C.C., Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813–20. DOI: 10.1002/ijc.22851
4. Shiboski C.H., Schmidt B.L., Jordan R.C. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20–44 years. *Cancer* 2005;103(9):1843–9. DOI: 10.1002/cncr.20998
5. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56. DOI: 10.1056/NEJMoa065497
6. D'Souza G., Agrawal Y., Halpern J. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9. DOI: 10.1086/597755
7. Schwartz S.M., Daling J.R., Doody D.R. et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1626–36. DOI: 10.1093/jnci/90.21.1626
8. Termine N., Panzarella V., Falaschini S. et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008;19(10):1681–90. DOI: 10.1093/annonc/mdn37
9. Kumar B., Cordell K.G., Lee J.S. et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3128–37. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7662
10. Hafkamp H.C., Manni J.J., Haesevoets A. et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656–64. DOI: 10.1002/ijc.23458
11. Chernock R.D., El-Mofty S.K., Thorstad W.L. et al. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol* 2009;3(3):186–94. DOI: 10.1007/s12105-009-0126-1
12. Adelstein D.J. Concurrent chemoradiotherapy in the management of squamous cell cancer of the oropharynx: current standards and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 2):S37–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.086
13. Nasman A., Attner P., Hammarstedt L. et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125(2):362–6. DOI: 10.1002/ijc.24339
14. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
15. Fischer C.A., Zlobec I., Green E. et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer* 2010;126(5):1256–62. DOI: 10.1002/ijc.24842
16. Guo M., Gong Y., Deavers M. et al. Evaluation of a commercialized *in situ* hybridization assay for detecting human papillomavirus DNA in tissue specimens from patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):274–80. DOI: 10.1128/JCM.01299-07
17. Westra W. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. *Head Neck Pathol* 2009;3:78–81. DOI: 10.1007/s12105-009-0100-y
18. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(6):581–7. DOI: 10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x
19. Andl T., Kahn T., Pfuhl A. et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998;58(1):5–13.
20. Munger K., Basile J.R., Duensing S. et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20(54):7888–98. DOI: 10.1038/sj.onc.1204860
21. Vent J., Haidle B., Wedemeyer I. et al. p16 expression in carcinoma of unknown primary: diagnostic indicator and prognostic marker. *Head Neck* 2013;35(11):1521–6. DOI: 10.1002/hed.23190
22. Lewis J.S. p16 immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl 1):S75–82. DOI: 10.1007/s12105-012-0369-0
23. Chernock R.D., Wang X., Gao G. et al. Detection and significance of human papillomavirus, CDKN2A(p16) and CDKN1A(p21) expression in squamous cell carcinoma of the larynx. *Mod Pathol* 2013;26(2):223–31. DOI: 10.1038/modpathol.2012.159
24. Beadle B.M., William W.N. Jr, McLemore M.S. et al. p16 expression in cutaneous squamous carcinomas with neck metastases: a potential pitfall in identifying unknown primaries of the head and neck. *Head Neck* 2013;35(11):1527–33. DOI: 10.1002/hed.23188
25. Chang S.Y., Keeney M., Law M. et al. (2015). Detection of human papillomavirus in non-small cell carcinoma of the lung. *Human Pathol* 2015;46(11):1592–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.012
26. Bishop J.A., Ogawa T., Chang X. et al. HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36(1):142–8. DOI: 10.1097/pas.0b013e3182395c7b
27. Cianchetti M., Mancuso A., Amdur R. et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope* 2009;119(12):2348–54. DOI: 10.1002/lary.20638
28. Perry M.E. The specialised structure of crypt epithelium in the human palatine tonsil and its functional significance. *J Anat* 1994;185(Pt 1):111–27.
29. Begum S., Cao D., Gillison M. et al. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5694–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0587
30. Rischin D., Young R., Fisher R. et al. Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III trial. *J Clin Oncol* 2009;28(27):4142–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2904

Вклад авторов

К.А. Золотарев: подбор и обзор литературы по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

А.М. Мудунов: проведение операций, обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Ю.В. Алымов: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

О.А. Саприна: проведение операций, обзор литературы по теме статьи;

Д.А. Пешко: подбор литературы по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Zolotarev: selection and review of literature on the topic of the article, data processing, article writing, preparation of illustrative material;

A.M. Mudunov: conducting operations, review of the literature on the topic of the article, analyzing the data obtained, article writing, editing;

Yu.V. Alymov: review of the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing;

O.A. Saprina: conducting operations, a review of the literature on the topic of the article;

D.A. Peshko: selection of literature on the topic of the article, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Золотарев / K.A. Zolotarev: <https://orcid.org/0000-0002-9015-7030>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

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

Д.А. Пешко / D.A. Peshko: <https://orcid.org/0000-0003-1611-4603>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The research protocol was approved by the ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.08.2025. **Принята к публикации:** 20.08.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 01.08.2025. **Accepted for publication:** 20.08.2025. **Published online:** 31.10.2025.