

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40



Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100174 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Ахмад Юлдашевич Мадаминов akhmad.madaminov@inbox.ru

На сегодняшний день роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе хорошо известна: более чем в 90 % случаев возникновение ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномы ротоглотки обусловлено наличием ВПЧ 16-го генотипа. Большую роль в канцерогенезе этой опухоли, связанной с ВПЧ, играют онкопротеины ВПЧ Е6 и Е7. Деградация белков-супрессоров р53 под воздействием Е6 приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G2/М и ингибированию клеточного апоптоза. Онкопротеин Е7 ВПЧ связывается с рRb, способствует его деградации и высвобождению фактора транскрипции Е2F. Диагностическими тестами для обнаружения ВПЧ являются иммуногистохимический метод определения экспрессии белка р16, полимеразная цепная реакция, гибридизация *in situ* и секвенирование нового поколения. Иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии белка р16) является экономичным и очень специфичным способом выявления вирусной инфекции.

Пациенты с ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномой ротоглотки имеют значительно лучшие ответ на лечение и показатели общей выживаемости, чем пациенты с ВПЧ-отрицательной плоскоклеточной карциномой ротоглотки. Несмотря на то что показатель 5-летней общей выживаемости у больных с ВПЧ-положительной плоскоклеточной карциномой ротоглотки после лечения составляет более 80 %, для некоторых пациентов характерны низкие показатели выживаемости, и, к сожалению, современные методы стратификации риска до сих пор не позволяют выделить данную группу больных. Для поиска решений обозначенных проблем необходимы дальнейшие научные исследования.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, р16, канцерогенез, онкопротеины Е6 и Е7, микроокружение опухоли

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярно-клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Опухоли головы и шеи 2021;11(2):31–40. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40.

Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus

D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov

National Cancer Research Center of Uzbekistan, Ministry of Health of Republic of Uzbekistan; Republic of Uzbekistan, 100174 Tashkent, Farobi St., 383

Contacts: Akhmad Yuldashevich Madaminov akhmad.madaminov@inbox.ru

Currently, the role of human papillomavirus (HPV) in carcinogenesis is well known: more than 90 % of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas are caused by HPV type 16 (HPV-16). HPV E6 and E7 oncoproteins play a significant role in the development of this tumor. The E6-mediated degradation of suppressor protein p53 results in G2/M-phase checkpoint dysregulation and inhibition of apoptosis. HPV oncoprotein E7 binds to pRb, promoting its degradation and the release of E2F transcription factor. Diagnostic assays for HPV detection include immunohistochemical staining for p16, polymerase chain reaction, *in situ* hybridization, and next-generation sequencing. Immunohistochemical examination (determination of p16 protein expression) is an economical and very specific way to detect a viral infection. Patients with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma demonstrate significantly better response to treatment and

overall survival rates than those with HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. Despite the fact that five-year overall survival rate in patients with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma after treatment exceeds 80 %, some patients have poor survival. Unfortunately, currently available methods of risk stratification still do not endure their timely identification. Further research is needed to address these problems.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, p16, carcinogenesis, oncoproteins E6 and E7, tumor microenvironment

For citation: Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu. Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(2):31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-11-2-31-40.

Введение

В 1907 г. известный французский биолог А. Воггел поддержал научную гипотезу о том, что рак является инфекционным заболеванием и вызывается вирусами [1]. Два года спустя русский биолог И.И. Мечников в своей научной работе констатировал, что злокачественные опухоли вызывает вирус, который пока не удалось обнаружить [2]. В 1983 г. К. Syrjänen и соавт. впервые описали связь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и плоскоклеточной карциномой головы и шеи (ПККГШ) [3]. Немецкий вирусолог Н. zur Hausen доказал роль папилломавирусов в развитии рака шейки матки. В 2008 г. за это открытие он был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине.

Помимо вирусной инфекции, важным фактором риска возникновения ПККГШ является табакокурение. По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире курит примерно каждый третий взрослый, т.е. 1,1 млрд человек; 80 % курящих людей живут в развивающихся странах. Большую роль в развитии ПККГШ играет также потребление алкоголя. Интенсивное воздействие на организм алкогольных напитков и табака синергетически увеличивает риск возникновения этого заболевания. У людей, выкуривающих более 2 пачек сигарет и принимающих более 4 доз алкогольных напитков в день, риск возникновения ПККГШ в 35 раз выше, чем у некурящих и не употребляющих алкоголь [4].

С 1990 г. в связи с ростом осведомленности о вреде курения на популяционном уровне наблюдается увеличение числа некурящих людей [5]. Однако отказ от курения привел к снижению показателей заболеваемости только в отношении карциномы, не связанной с ВПЧ. В последние 20–30 лет число случаев возникновения ПККГШ, ассоциированной с ВПЧ, увеличивается [6]. Более того, в некоторых исследованиях были представлены убедительные доказательства того, что ВПЧ является причиной развития ПККГШ, особенно плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР). ВПЧ-положительные ПККР имеют характерный клинический профиль, который включает в себя склонность к метастазированию в регионарные лимфатические узлы, чувствительность к химиолучевой

терапии и высокие показатели общей выживаемости [7]. Поэтому ВПЧ-статус стал основным маркером для прогнозирования результатов у пациентов с ПККР, участвующих в рандомизированных клинических исследованиях.

В настоящее время признано, что ПККГШ, связанные с ВПЧ и не связанные с этим вирусом, — это 2 разных типа заболевания, имеющие различный патогенез и развитие, прогноз и клиническую картину. Необходимо учитывать этот факт для успешного лечения ПККГШ [8, 9].

Мы проанализировали научные публикации из баз данных и поисковых систем Scopus, PubMed, Google Scholar, ScienceDirect. Поиск статей осуществлялся по следующим ключевым словам: «вирус папилломы человека», «ВПЧ-положительная плоскоклеточная карцинома ротоглотки», «16-й генотип ВПЧ», «вирусный канцерогенез», «онкопротеины ВПЧ E6 и E7», «белок p16», «регуляторы клеточного цикла», «иммунное микроокружение», «деэскалация лечения», «плоскоклеточная карцинома головы и шеи», «детекция ВПЧ». Также были использованы материалы заседаний Российского общества клинической онкологии на интернет-портале gosoncoweb.ru и публикации, размещенные на сайте электронной библиотеки eLibrary.ru. При создании обзора в основном анализировались научные статьи, опубликованные в период с января 2015 по март 2021 г.

Эпидемиология

В 2018 г. во всем мире было диагностировано примерно 2,2 млн (13 % от общего числа) случаев рака, связанного с инфекциями. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составил 25 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Основными причинами заболевания были *Helicobacter pylori* (810 тыс. случаев; стандартизованный показатель — 8,7 случая на 100 тыс. человеко-лет) и ВПЧ (690 тыс. случаев; стандартизованный показатель — 8,0 случая на 100 тыс. человеко-лет) [10]. Высокий рост заболеваемости ПККР, связанной с ВПЧ, наблюдается в США, Канаде, Австралии, Швеции, Нидерландах, Дании, Великобритании и Бразилии. Чаще всего это заболевание встречается у мужчин в возрасте до 60 лет [11]. На сегодняшний

день роль ВПЧ в канцерогенезе хорошо известна: более чем в 90 % случаев возникновение ВПЧ-положительной ПККР связывают с наличием ВПЧ 16-го генотипа [12–14]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано почти 100 тыс. случаев карцином ротоглотки, а смертность от данного заболевания составила более 50 тыс. человек [15]. X. Castellsagué и соавт. сообщили о том, что показатели фракции ВПЧ при карциноме ротоглотки резко увеличились: с 7,4 % в 1990 г. до 32,1 % в 2012 г. [16]. Американские исследователи свидетельствуют о еще более значимом увеличении фракции ВПЧ при карциноме ротоглотки: с 16,3 % в 1984 г. до 71,7 % в 2004 г. [17]. Было также спрогнозировано, что к 2030 г. ПККР, ассоциированные с ВПЧ, составят 47 % всех видов карцином головы и шеи. Согласно статистическим данным, ВПЧ-положительная ПККР у мужчин встречается в 4–5 раз чаще, чем у женщин [18]. Подавляющее большинство случаев этого вида ПККР (по одним данным – более 80 % [19–21], по другим – более 90 % случаев [22, 23]) связаны с наличием ВПЧ 16-го генотипа. ВПЧ-положительная ПККР имеет иные демографию, генетический профиль и значительно лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательная ПККР [24, 25]. ВПЧ-отрицательная ПККР чаще встречается у пожилых мужчин. Она ассоциирована с курением и употреблением алкоголя, плохой гигиеной полости рта и неправильным питанием. ВПЧ-положительная ПККР чаще развивается у мужчин 40–60 лет. Некоторые авторы свидетельствуют о том, данное заболевание чаще встречается у мужчин с высшим образованием, более высоким социально-экономическим статусом, а также

у пациентов без наличия в анамнезе курения или злоупотребления алкоголем [26, 27]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в США с 2013 по 2017 г. ежегодно регистрируются около 45 300 новых случаев рака, ассоциированного с ВПЧ, в том числе около 25 400 – у женщин и 19 900 – у мужчин (рис. 1) [28].

При этом показатели частоты возникновения ВПЧ-ассоциированных ПККР выше, чем показатели частоты развития ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки. Таким образом, ПККР является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием, связанным с ВПЧ. По данным CDC, ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки составляет 44 % от общего числа случаев рака, вызванного инфекционными агентами [28]. Согласно данным Центра профилактики рака Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, заболеваемость ПККГШ увеличилась с 2014 по 2019 г. на 29 % (1082 и 1392 случая соответственно). К 2019 г. карциномы ротоглотки и полости рта диагностировались у 50 % всех пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. За последние 5 лет число случаев возникновения данных заболеваний увеличилось на 60 %.

Молекулярный механизм

В процессе канцерогенеза ВПЧ обеспечивает непрерывную пролиферацию транзитных амплифицирующих клеток, большее количество которых находится в базальном слое плоского эпителия ротоглотки. Это анатомическое расположение имеет важнейшее клиническое значение. Электронно-микроскопическое исследование выявило, что базальная мембрана многослойного неороговевающего плоского эпителия крипт миндалин прерывиста и богата интраэпителиальными капиллярами [29], которые могут облегчить доступ к очагам опухолевых клеток ниже лежащих лимфатических узлов. Это частично объясняет данные клинического наблюдения, согласно которым в большинстве случаев ВПЧ-положительных ПККР (>90 %) имеется поражение лимфатических узлов, даже если первичные опухоли небольшие (T1–T2) [30]. Раннее вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов, несмотря на незначительный размер первичного новообразования, представляет собой диагностическую дилемму.

В зависимости от способности вызывать злокачественные образования выделяют ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска [31]. Наиболее распространенным ВПЧ высокого канцерогенного риска, участвующим в канцерогенезе головы и шеи, является ВПЧ 16-го генотипа (при ПККР встречается в 80 % случаев) и ВПЧ 18-го генотипа (при ПККР встречается приблизительно в 3 % случаев) [16]. Согласно базе данных NCBI Reference Sequences, ВПЧ 16-го генотипа

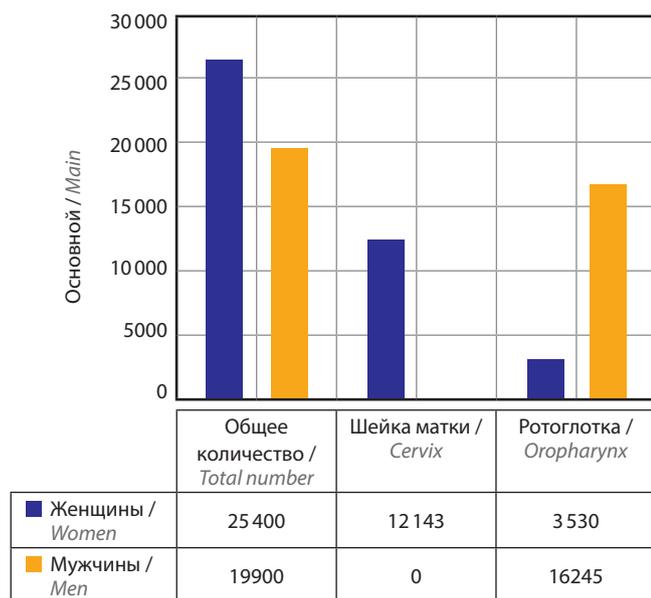


Рис. 1. Число новых случаев рака, связанных с вирусом папилломы человека (по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, 2020, [28])

Fig. 1. Number of new human papillomavirus-related cancer cases (according to Centers for Disease Control and Prevention, 2020, [28])

представляет собой небольшой вирус, содержащий кольцевой двухцепочный ДНК-геном размером 8 килобаз (7906 пар нуклеотидов). В геноме ВПЧ выделяют 3 основных региона: участок генов, кодирующий ранние белки (early, E); участок генов, кодирующий поздние белки (late, L); и некодирующий регуляторный участок (upstream regulatory region, URR, или длинная контрольная область, long control region, LCR). Регион E содержит гены, кодирующие 6 так называемых ранних белков – E1, E2, E4, E5, E6, E7, участвующих в репликации вирусной ДНК. Амплификация генов ВПЧ и способствует прогрессированию рака [32, 33]. Гены участка L (late) кодируют поздние структурные белки вирусного капсида – L1 и L2. Кодирующие участки генома разделены некодирующей областью URR (LCR), которая регулирует экспрессию генов, репликацию ДНК и сборку вирионов [34]. Персистенция вируса индуцирует интеграцию ДНК вируса с геномом человека, который, по данным некоторых авторов, примерно в 30 % случаев является геном ВПЧ в эпизомальном виде, и примерно в 70 % случаев – в интегрированной форме [35].

Ранние белки E6 и E7 играют большую роль в канцерогенезе ПККР, связанных с ВПЧ [36–38]. Дегградация белков-супрессоров p53 под воздействием онкопротеина E6 приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G2/M и ингибированию

клеточного апоптоза (рис. 2). Белки – супрессоры опухоли p53 и p21 помогают поддерживать остановку клеточного цикла G2/M в ответ на различные вредоносные факторы (например, вирусы или повреждение ДНК). Стресс-индуцированная стабилизация p53 запускает повышенную экспрессию белка p21, который может поддерживать остановку клеточного цикла G2/M путем прямого ингибирования комплекса CDK1 – циклин B [39], в то время как онкопротеин E7 связывается с pRb и способствует его дегградации и высвобождению фактора транскрипции E2F [40]. Это приводит к дерегуляции контрольной точки клеточного цикла G1/S, активации повторного входа в S-фазу и репликации вируса. Комплекс Rb/E2F ингибирует транскрипцию нескольких генов, включая ген CDKN2A, кодирующий p16^{INK4a}. Следовательно, расщепление членов семейства Rb белком E7 приводит к гиперэкспрессии p16^{INK4a} за счет высвобождения гена CDKN2A [33]. Это позволяет эпителиальным клеткам ускользать от индуцированного онкогеном старения и активировать сигнальные пути выживания [41]. Гиперэкспрессия p16^{INK4a} имеет решающее значение для выживания клеток в опухолях, связанных с ВПЧ, а в новообразованиях, не связанных с данным вирусом, она часто инактивируется [42]. Это делает избыточную экспрессию p16^{INK4a} приемлемым суррогатным маркером транскрипционно активного ВПЧ при орофарингеальном

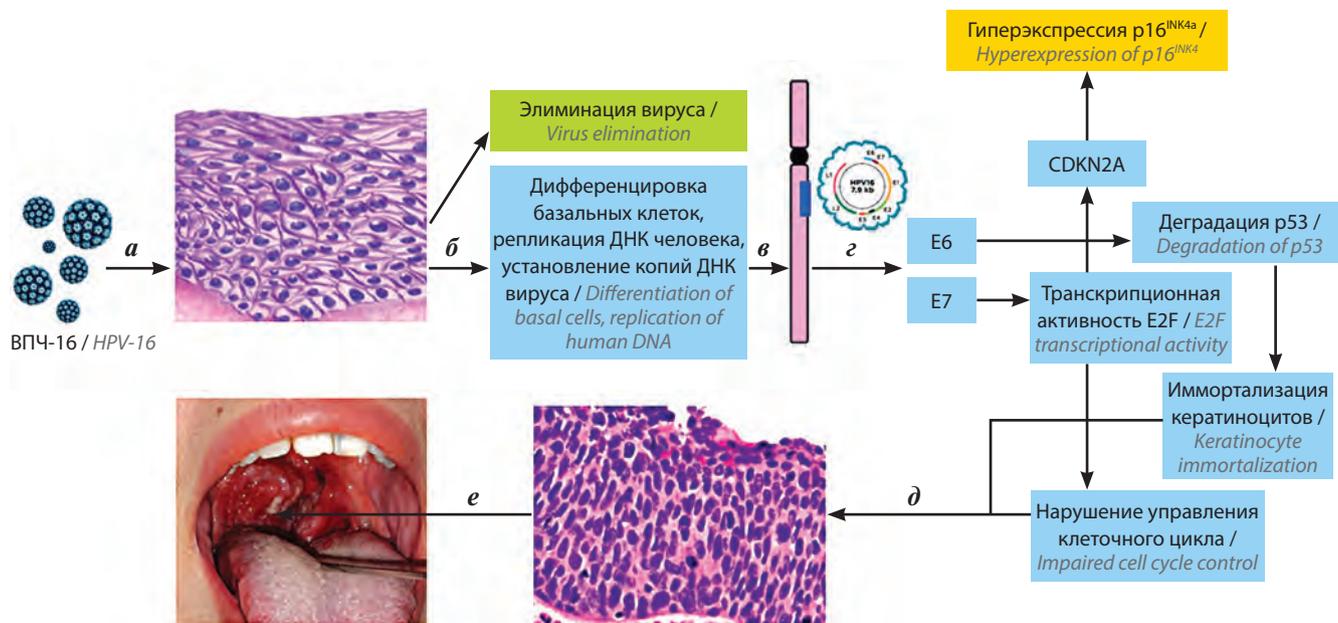


Рис. 2. Молекулярный механизм развития рака ротоглотки, связанного с вирусом папилломы человека: а – интернализация вируса в базальные клетки многослойного плоского эпителия крипт небной миндалины; б – персистенция вируса; в – интеграция вирусного генома; г – амплификация генов E6, E7; д – трансформация пролиферативных клеток в раковые клетки; е – рак ротоглотки, связанный с вирусом папилломы человека. ВПЧ-16 – вирус папилломы человека 16-го генотипа

Fig. 2. Molecular mechanism underlying the development of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: a – virus entry into the basal cells of stratified squamous epithelium in the crypts of the palatine tonsil; б – virus persistence; в – integration of the viral genome into the host cell; г – amplification of the E6 and E7 genes; д – transformation of proliferative cells into cancer cells; е – human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. HPV-16 – human papillomavirus type 16

канцерогенезе [43, 44]. Потеря регуляции клеточного цикла, хромосомная нестабильность, значительно увеличивающая риск накопления геномных изменений, ингибирование апоптотической передачи сигналов и повышение активности теломеразы напрямую связаны с экспрессией E6/E7 или инактивацией генов, кодирующих белки опухолевых супрессоров p53 и pRB [38].

По данным Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA, 2015), ВПЧ-положительные ПККГШ характеризуются активирующими мутациями и амплификацией гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую субъединицу p110 α белка фосфатидилинозитол-3-киназы (56 % случаев), а также очень низкой частотой изменений генов – супрессоров опухолей (мутация *TP53* – 3 % случаев, делеция *CDKN2A* – 0 % случаев) [45]. ВПЧ-положительные ПККГШ также характеризуются потерей TRAF3 (фактора 3, ассоциированного с рецептором TNF) (22 % случаев) и усилением E2F1, кодирующего фактор транскрипции (19 % случаев).

Атлас ракового генома подтверждает преобладание патологий в *TSG* (tumor suppressor gene: *TP53*, *CDKN2A* и др.) и наличие низкой частоты мутаций рецептора тирозинкиназы при ВПЧ-отрицательных ПККГШ. Более простой геномный профиль наблюдается при ВПЧ-положительных ПККГШ [46].

Диагностика

Наиболее распространенными методами обнаружения ВПЧ являются иммуногистохимическое исследование (ИГХ), полимеразная цепная реакция (ПЦР), гибридизация *in situ* (ISH) и секвенирование [47]. Иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии белка p16) является экономичным и очень специфичным способом выявления вирусной инфекции и широко используется в повседневной практике

[48, 49]. В ходе многоцентрового исследования, проведенного в 2016 г. [16], была оценена диагностическая значимость ИГХ в определении экспрессии белка p16 при инфекции ВПЧ, обнаруженной в 3680 опухолях головы и шеи: положительная реакция белка p16 была намного выше при карциноме ротоглотки (почти 76 %), чем при других локализациях опухоли (например, 34 % в случае карциномы гортани). Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) одобрило практическое руководство, разработанное Коллегией американских патологов (College of American Pathologists, CAP) [50, 51], в котором представлен научно обоснованный протокол тестирования на ВПЧ с применением и интерпретацией диагностических маркеров и сообщений об этом вирусе при карциномах головы и шеи. Руководство рекомендует оценивать статус ВПЧ с помощью иммуногистохимического метода определения экспрессии сурrogатного маркера p16. Другие тесты на ВПЧ могут проводиться по необходимости. Такая рекомендация основана на том, что тест на белок p16 является независимым предиктором улучшения прогноза, он широко доступен, легко интерпретируется и воспроизводится, выполняем на небольших выборках.

О персистенции ВПЧ можно говорить тогда, когда не менее 70 % опухолевых клеток демонстрируют диффузное ядерное и цитоплазматическое иммуногистохимическое окрашивание белка p16 [50]. Некоторые авторы [40] считают «золотым стандартом» выявления активной инфекции ВПЧ ПЦР обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР), поскольку этот метод позволяет обнаружить вирусные транскрипты (E6 и E7). Однако данное исследование не может широко использоваться, поскольку требует значительных финансовых затрат, а также применения замороженных образцов и специальной

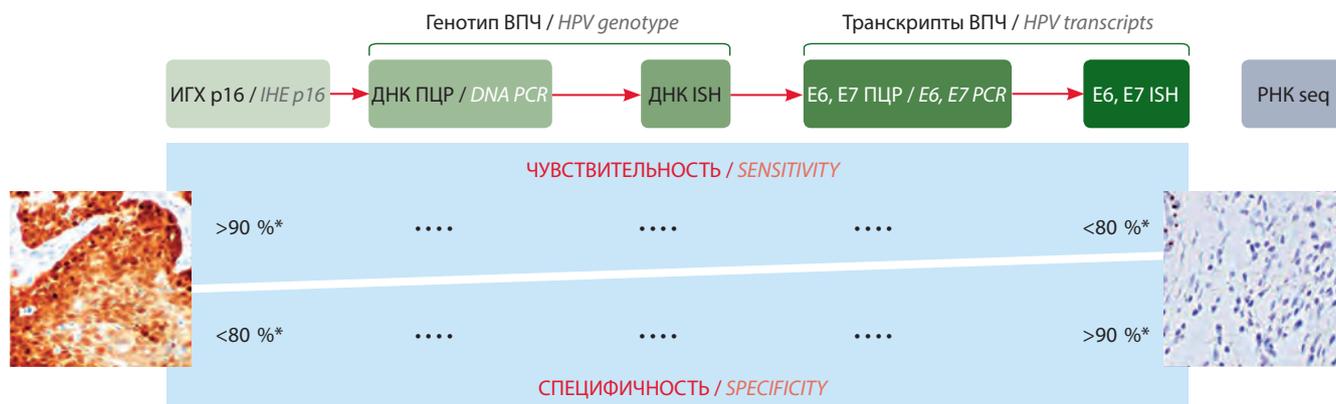


Рис. 3. Диагностическая ценность тест-исследований при детекции вируса папилломы человека. ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИГХ – иммуногистохимическое исследование; ISH – гибридизация *in situ*

*Показатель основан на данных многих клинических исследований и может меняться.

Fig. 3. Diagnostic performance of different assays for the detection of human papillomavirus. HPV – human papillomavirus; PCR – polymerase chain reaction; IHE – immunohistochemical examination; ISH – *in situ* hybridization

*This parameter is based on data from many clinical studies and may vary.

технической платформы. Полимеразная цепная реакция – наиболее распространенный метод оценки статуса ВПЧ. С его помощью можно обнаружить ВПЧ в опухоли и определить генотип вируса [52]. Однако, в отличие от ОТ-ПЦР, этот метод не позволяет идентифицировать вирусные транскрипты, которые доказали бы активное заражение или были каузальным аргументом в пользу участия ВПЧ в канцерогенезе. Флуоресцентная (FISH) и хромогенная (CISH) гибридизация *in situ* вирусной РНК ВПЧ позволяют получить полуколичественную оценку вирусных транскриптов онкогенных белков Е6 и Е7, диагностировать активную инфекцию с визуализацией связывания ДНК-зондов с комплементарными мишенями в опухолевых ВПЧ-инфицированных клетках (рис. 3). Качество методов FISH и CISH зависит от используемых ДНК-зондов [35]. Эти разновидности метода ISH дают возможность дифференцировать переходящую инфекцию от рака, вызванного персистенцией ВПЧ.

Согласно рекомендациям CAP, при плоскоклеточной карциноме ротоглотки необходимо учитывать гистологическую дифференциацию опухоли. В случае низкой дифференциации опухоли с положительным тестом на p16 CAP предлагает провести ПЦР ДНК на ВПЧ [53]. В лабораториях, которые не могут применять РНК-ISH в повседневной практике, иммуногистохимический метод определения экспрессии белка p16 можно использовать в качестве 1-го этапа диагностики, поскольку это доступный тест, обладающий высокой чувствительностью (см. рис. 3). Согласно рекомендации CAP (положение 12), если в случае первичной ПККР выявлен p16-положительный статус, считается, что заболевание ассоциировано с ВПЧ. В.А. L. A. Mariz и соавт. в систематическом обзоре продемонстрировали общие расхождения между результатами, полученными с использованием ИГХ p16 (49,4 %), и результатами, полученными с помощью комбинированных методов ИГХ p16 + ISH/ПЦР (44,7 %) [54]. Только в ходе 1 исследования [42] было показано соответствие результатов ИГХ p16 (34 %) и ИГХ p16 + ISH/ПЦР (34 %). Выявление статуса ВПЧ с помощью иммуногистохимического метода определения экспрессии белка p16 и прямых тестов на ДНК или РНК ВПЧ для выделения клинически и биологически отличимой подгруппы ПККР является прогностически надежным [55–57].

Прямой анализ канцерогенеза ВПЧ в небных миндалинах невозможен из-за отсутствия определенного предзлокачественного поражения. Инфицированная зона с подверженной трансформацией клеток крипт миндалин не имеет плотных эпителиальных соединений и характеризуется прерывистыми базальными мембранами, что не позволяет дифференцировать инвазивный рак и внутриэпителиальную неоплазию [58]. Поэтому в рекомендациях CAP говорится о том, что

заболевание *in situ* при ВПЧ-положительном раке ротоглотки не существует или его невозможно диагностировать.

Иммунное микроокружение опухоли

Плоскоклеточная карцинома ротоглотки наиболее часто возникает из плоского эпителия, связанного с лимфоидной тканью небных миндалин и основания языка, и имеет большее количество инфильтрирующих иммунных клеток (CD4+ Т-хелперы, CD8+ Т-киллеры, FOXP3+ Т-регуляторы) в опухоли и строме по сравнению с другими участками. Во многих исследованиях сообщается о более высокой степени инфильтрации Т-лимфоцитов (в частности, CD8+ Т-клеток в опухоли и строме) в ВПЧ-положительных опухолях по сравнению с ВПЧ-отрицательными опухолями [59, 60]. При анализе данных о транскриптоме 280 опухолей из TCGA было обнаружено, что при ВПЧ-положительных ПККГШ наблюдаются более выраженная инфильтрация иммунных клеток и более высокие уровни Т-лимфоцитов с экспрессией маркеров иммунной активации (таких как гранзим и перфорин), чем при ВПЧ-отрицательных ПККГШ [45]. У пациентов с опухолями с более высоким содержанием Т-лимфоцитов и CD8+ Т-клеток наблюдались лучшие показатели общей выживаемости, особенно у больных с положительным статусом ВПЧ [61]. Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) является ингибиторным рецептором, который экспрессируется на поверхности инфильтрированных Т-лимфоцитов в опухоли. При лигировании данного рецептора с соответствующими лигандами запрограммированной клеточной смерти 1, 2 (programmed cell death-ligand 1, 2, PD-L1, PD-L2), находящимися на поверхности злокачественных клеток, подавляются активация, выживаемость и эффекторные функции (цитотоксичность, секреция цитокинов) Т-лимфоцитов и индуцируется их апоптоз. Активация пути PD-1/PD-L1 способствует дифференцировке наивных CD4+ Т-клеток в FOXP3+ регуляторные Т-клетки, которые вносят вклад в формирование иммуносупрессивной микросреды. Повышенная регуляция PD-L1 в окружающей среде опухоли позволяет раковым клеткам уклоняться от иммунной системы и избегать апоптоза или лизиса, индуцированного эффекторными Т-лимфоцитами [62, 63]. Идентификация уровня экспрессии PD-L1 в ПККР может играть большую роль в формировании дополнительного прогностического фактора. ВПЧ-положительные ПККР постоянно демонстрируют некератинизирующую морфологию (округлые гнезда базалоидных опухолевых клеток с гиперхроматическими ядрами и высоким показателем ядерно-цитоплазматического индекса). Ранее считалось, что ВПЧ-положительные ПККР являются плохо дифференцированными опухолями, но в последнее время было обнаружено, что эти новообразования

на самом деле могут быть высокодифференцированными карциномами, последовательно повторяющими характерное строение камбиальных клеток базального слоя крипт миндалин, где они преимущественно возникают [64, 65].

Лечение

Как уже говорилось выше, пациенты с ВПЧ-положительной ПККР имеют значительно лучшие ответ на лечение и показатели общей выживаемости, чем больные с ВПЧ-отрицательной ПККР [56, 66]. При лечении ВПЧ-положительной ПККР стараются проводить деэскалацию терапии, чтобы уменьшить токсичное воздействие на организм противоопухолевых средств, поскольку это не должно снизить результаты лечения. Данные открытого рандомизированного исследования De-ESCALaTE HPV, проводимого в 32 центрах Ирландии, Нидерландов и Великобритании в контексте деэскалации лечения у пациентов 18 лет и старше с ВПЧ-положительной ПККР, свидетельствуют о том, что химиолучевая терапия на основе цисплатина дает значительно лучшие результаты по сравнению с лучевой терапией в сочетании с цетуксимабом [67]. Тем не менее при использовании цисплатина и цетуксимаба наблюдалась значительная разница в показателях общей 2-летней выживаемости (97,5 % против 89,4 %) и частоты рецидивов через 2 года (6,0 % против 16,1 %). Также по результатам исследования ESO-1308 (Eastern Cooperative Oncology – Восточная объединенная онкологическая группа), в ходе которого для лечения пациентов с местно-распространенной ВПЧ-положительной ПККР использовалась индукционная химиотерапия, было обнаружено, что проведение 3 ее циклов с применением цисплатина, паклитаксела и цетуксимаба в 70 % случаев дает полный клинический ответ. Это позволяет выявить больных, которым можно снизить дозу облучения до 54 Гр [68]. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были зарегистрированы соответственно у 80 и 94 % больных с полным ответом на проведенную индукционную химиотерапию. Результаты других исследований показывают, что ВПЧ-положительная ПККР обладает специфическими биологическими и иммунологическими свойствами и очень чувствительна к консервативным методам лечения [69, 70]. Лучшие клинические исходы у пациентов с данным заболеванием, наблюдаемые, в частности, при использовании лучевой терапии, также могут быть связаны с гиперэкспрессией p16, которая заключается в основном в разрушении комплекса между циклином D1 и CDK4/6. В ходе рандомизированного исследования II фазы ESO-3311 (NCT01898494) изучались результаты

трансоральной хирургии и применения в дальнейшем низкодозной или стандартной лучевой терапии при лечении пациентов с ВПЧ-положительной ПККР стадии III–IVA. В многоцентровом исследовании ORATOR2 II фазы пациенты с ВПЧ-положительной ПККР (стадия T1–2N0–2) были рандомизированы на 2 группы: деэскалации первичной лучевой терапии (60 Гр) и сопутствующей химиотерапии и трансоральной хирургии и деэскалации адьювантной лучевой терапии (50–60 Гр) [71]. Результаты подобных исследований позволяют повысить качество жизни больных, снизить токсичность проводимых противоопухолевых мер и улучшить показатели выживаемости.

Заключение

Точное определение наличия ВПЧ при ПККР очень важно для создания генетического профиля опухоли и дальнейшего планирования лечения и должно входить в рутинную диагностику, поскольку транскрипционный активный ВПЧ определяет этот подтип карциномы головы и шеи. Плоскоклеточная карцинома возникает в относительно молодом возрасте, имеет высокую чувствительность к лечению и специфическую иммунологическую картину развития.

При данном заболевании следует ограничивать агрессивное лечение, соблюдая определенные принципы. При ВПЧ-положительных ПККР деэскалации лечения играет большую роль, поэтому важно совершенствовать методы стратификации риска у ВПЧ-положительных пациентов. Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, связаны с иммунологическим микроокружением, которое влияет на терапевтический эффект. Соответственно, чем сильнее иммуносупрессивный профиль в микроокружении опухоли, тем слабее реакция на лечение, хуже его результаты и ниже показатели выживаемости пациентов. Поэтому сокращение объема лечения при ведении больных с выраженным инфильтратом иммунных клеток в ВПЧ-положительных опухолях может быть оправданно, открывает большие возможности для деэскалации лечения и повышает уровень рентабельности лечения. Факторами, способствующими ускользанию опухолевых клеток от иммунной системы человека, также являются установленная репликация вирусной ДНК (не более 50–100 копий в клетке), отсутствие виремии и лизиса поврежденных клеток. Согласно данным исследований, не все пациенты с ВПЧ-ассоциированными ПККР имеют благоприятный прогноз. Существует подгруппа больных с низкими показателями выживаемости, и, к сожалению, современные методы стратификации риска до сих пор не позволяют ее определить. Для поиска решений обозначенных проблем необходимы дальнейшие научные исследования.

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

- Borrel A. Le problème du cancer. *Bull Inst Pasteur* 1907;5:497–512, 545, 593–608, 642–62.
- Мамедова С.М. К 100-летию вирусной теории рака. *Биомедицина* 2003;2:31–6. [Mamedova S.M. to the 100th anniversary of the viral theory of cancer. *Biomedicina = Biomedicine* 2003;2:31–6. (In Russ.)].
- Syrjänen K., Syrjänen S., Lamberg M. et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12(6):418–24. DOI: 10.1016/s0300-9785(83)80033-7.
- Dal Maso L., Torelli N., Biancotto E. et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a reanalysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol* 2016;31(4):385–93.
- McAfee T., Davis K.C., Alexander R.L.Jr. et al. Effect of the first federally funded U.S. antismoking national media campaign. *Lancet* 2013;382(9909):2003–11.
- Augustin J., Outh-Gauer S., Mandavit M. et al. Evaluation of the efficacy of the 4 tests (p16 immunocytochemistry, polymerase chain reaction, DNA, and RNA *in situ* hybridization) to evaluate a human papillomavirus infection in head and neck cancers: a cohort of 348 French squamous cell carcinomas. *Hum Pathol* 2018;78:63–71. DOI: 10.1016/j.humphath.2018.04.006.
- Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. 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 A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P. et al. HPV-negative oropharyngeal carcinoma as a separate prognostically unfavorable form of cancer, requiring new approaches to treatment (case report). *Opukhohi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(2):71–80. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80.
- Boscolo-Rizzo P., Pawlita M., Holzinger D. From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Cancer Treat Rev* 2016;42:24–9. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.009.
- De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e180–e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- Zamani M., Grønhoj C., Jensen D.H. et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: an 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. *Eur J Cancer* 2020;134:52–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.027.
- Mahal B.A., Catalano P.J., Haddad R.I. et al. Incidence and demographic burden of HPV-associated oropharyngeal head and neck cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(10):1660–67. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0038.
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- Wittekindt C., Wagner S., Bushnak A. Increasing incidence rates of oropharyngeal squamous cell carcinoma in Germany and significance of disease burden attributed to human papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019;12(6):375–82. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Castellsagué X., Alemany L., Quer M. ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403.
- Chaturvedi A.K., Graubard B.I., Broutian T. et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36(3):262–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.0141.
- Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
- Carlander A.F., Grønhoj Larsen C., Jensen D.H. et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer* 2017;70:75–82. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.015.
- Haeggeblom L., Åhrlund-Richter A., Mirzaie L. et al. Differences in gene expression between high-grade dysplasia and invasive HPV+ and HPV– tonsillar and base of tongue cancer. *Cancer Med* 2019;8(14):6221–32. DOI: 10.1002/cam4.2450.
- Haeggeblom L., Attoff T., Yu J. et al. Changes in incidence and prevalence of human papillomavirus in tonsillar and base of tongue cancer during 2000–2016 in the Stockholm region and Sweden. *Head Neck* 2019;41(6):1583–90. DOI: 10.1002/hed.25585.
- Henneman R., Van Monsjou H.S., Verhagen C.V. et al. Incidence changes of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma and effects on survival in the Netherlands Cancer Institute, 1980–2009. *Anticancer Res* 2015 Jul;35(7):4015–22.
- Schache A.G., Powell N.G., Cuschieri K.S. et al. HPV-related oropharynx cancer in the united kingdom: an evolution in the understanding of disease etiology. *Cancer Res* 2016;76(22):6598–606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0633.
- Mirghani H., Bellera C., Delays J. et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2019;61:89–94. DOI: 10.1016/j.canep.2019.05.007.
- Schwartz M.R., Bishop J.A. New evidence-based guideline for HPV testing in head and neck cancers. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7(5):282–6. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.06.001.
- Стукань А.И., Бодня В.Н., Дулина Е.В. и др. Роль вируса папилломы человека в развитии рака ротоглотки. *Кубанский научный медицинский вестник* 2016;5:154–7. [Stukan A.I., Bodnya V.N., Dulina E.V. et al. The role of the human papillomavirus in the development of oropharyngeal cancer. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2016;5:154–7. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-154-157.
- Chaturvedi A.K., Zumsteg Z.S. A snapshot of the evolving epidemiology of oropharyngeal cancers. *Cancer* 2018;124(14):2893–6. DOI: 10.1002/cncr.31383.
- Cancers Associated with Human Papillomavirus, United States – 2013–2017. *USCS Data Brief*. 2020;18.
- 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.

30. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J. et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4.
31. Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A. et al. Nonuniform distribution of high-risk human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the oropharynx: rethinking the anatomic boundaries of oral and oropharyngeal carcinoma from an Oncologic HPV perspective. *Am J Surg Pathol* 2017;41(12):1722–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000929.
32. Pan C., Issaeva N., Yarbrough W.G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018;3:12. DOI: 10.1186/s41199-018-0039-3.
33. Sano D., Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2016;21(5):819–26. DOI: 10.1007/s10147-016-1005-x.
34. Bravo I.G., Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015;2015(1):32–51. DOI: 10.1093/emph/eov003.
35. Walline H.M., Komarck C.M., McHugh J.B. et al. Genomic Integration of High-Risk HPV alters gene expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2016;14(10):941–52. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0105.
36. Bzhalava Z., Arroyo Mühr L.S., Dillner J. Transcription of human papillomavirus oncogenes in head and neck squamous cell carcinomas. *Vaccine* 2020;38(25):4066–70. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.04.049.
37. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc2982.
38. Váts A., Trejo-Cerro O., Thomas M., Banks L. Human papillomavirus E6 and E7: What remains? *Tumour Virus Res* 2021;11:200213. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200213.
39. Kulaberglu Y., Gundogdu R., Hergovich A. The role of p53/p21/p16 in DNA-damage signaling and DNA repair. *Genome Stability* 2016;243–56. DOI: 10.1016/b978-0-12-803309-8.00015-x.
40. Taberna M., Mena M., Pavón M.A. et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386–98. DOI: 10.1093/annonc/mdx304.
41. McLaughlin-Drubin M.E., Park D., Munger K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(40):16175–80. DOI: 10.1073/pnas.1310432110.
42. Saito Y., Yoshida M., Omura G. et al. Prognostic value of p16 expression irrespective of human papillomavirus status in patients with oropharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(9):828–36. DOI: 10.1093/jjco/hyv08543.
43. Pannone G., Rodolico V., Santoro A. et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 immunohistochemistry, consensus PCR HPV-DNA, and *in situ* hybridization. *Infect Agent Cancer* 2012;7:4. DOI: 10.1186/1750-9378-7-4.
44. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16^{INK4a} immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1186–98. DOI: 10.1002/ijc.30516.
45. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
46. Saito Y., Koya J., Araki M. et al. Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. *Nature* 2020;582(7810):95–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2175-2.
47. Evans M., Newcombe R., Fiander A. et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer* 2013;13:220. DOI: 10.1186/1471-2407-13-220.
48. Стукань А.И., Порханов В.А., Бодня В.Н. и др. Молекулярно-генетический профиль плоскоклеточного рака головы и шеи. *Медицинский вестник Юга России* 2018;9(3):50–7. [Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. et al. Molecular-genetic profile of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Medicinskii vestnik Yuga Rossii = Medical Bulletin of the South of Russia* 2018;9(3):50–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-50-57.
49. Bussu F., Ragin C., Boscolo-Rizzo P. et al. HPV as a marker for molecular characterization in head and neck oncology: Looking for a standardization of clinical use and of detection method(s) in clinical practice. *Head Neck* 2019;41(4):1104–1111. DOI: 10.1002/hed.25591.
50. Fakhry C., Lacchetti C., Rooper L.M. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO clinical practice guideline endorsement of the College of American Pathologists guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3152–61. DOI: 10.1200/JCO.18.00684.
51. Lewis J.S. Jr., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559–97. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
52. Chi J., Preeshagul I.R., Sheikh-Fayyaz S. et al. Evaluating of HPV-DNA ISH as an adjunct to p16 testing in oropharyngeal cancer. *Future Sci OA* 2020;6(9):FSO606. DOI: 10.2144/fsoa-2020-0052.
53. Seethala R.R. Head and neck pathology. *Surg Pathol Clin* 2017;10(1):ix. DOI: 10.1016/j.path.2016.12.001.
54. Mariz B.A.L.A., Kowalski L.P., William W.N. Jr. et al. Latin American Cooperative Oncology Group – Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Global prevalence of human papillomavirus-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma following the ASCO guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;156:103116. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103116.
55. Gougousis S., Mouchtaropoulou E., Besli I. et al. HPV-related oropharyngeal cancer and biomarkers based on epigenetics and microbiome profile. *Front Cell Dev Biol* 2021;8:625330. DOI: 10.3389/fcell.2020.625330.
56. Fung N., Faraji F., Kang H., Fakhry C. The role of human papillomavirus on the prognosis and treatment of oropharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017 Sep;36(3):449–61. DOI: 10.1007/s10555-017-9686-9.
57. Stjernström K.D., Jensen J.S., Jakobsen K.K. et al. Current status of human papillomavirus positivity in oropharyngeal squamous cell carcinoma in Europe: a systematic review. *Acta Otolaryngol* 2019;139(12):1112–6. DOI: 10.1080/00016489.2019.1669820.
58. Durst M., Gissmann L., Ikenberg H. et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(12):3812–5.
59. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829.
60. Oguejiofor K., Hall J., Slater C. et al. Stromal infiltration of CD8 T cells is associated with improved clinical outcome in HPV-positive oropharyngeal squamous

- carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113(6):886–93. DOI: 10.1038/bjc.2015.277.
61. Lechien J.R., Seminerio I., Descamps G. et al. Impact of HPV infection on the immune system in oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cells* 2019;8(9):1061. DOI: 10.3390/cells8091061.
 62. Wuerdemann N., Gültekin S.E., Pütz K. et al. PD-L1 expression and a high tumor infiltrate of CD8+ lymphocytes predict outcome in patients with oropharyngeal squamous cells carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):5228. DOI: 10.3390/ijms21155228.
 63. Yoo S.H., Ock C.Y., Keam B. et al. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment? *Korean J Intern Med* 2019;34(6): 1313–23. DOI: 10.3904/kjim.2017.397.
 64. Westra W.H., Lewis J.S.Jr. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Oropharynx. *Head Neck Pathol* 2017;11(1):41–7. DOI: 10.1007/s12105-017-0793-2.
 65. Westra W.H. The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(1):42–53. DOI: 10.1053/j.semmp.2015.02.023.
 66. Tsai S.C., Huang J.Y., Lin C. et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(7):e14436. DOI: 10.1097/MD.00000000000014436.
 67. Mehanna H., Robinson M., Hartley A. et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.
 68. Marur S., Li S., Cmelak A.J. et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIn Cancer Research Group. *J Clin Oncol* 2017;35(5):490–97. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
 69. Würdemann N., Wagner S., Sharma S.J. et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th edition new staging rules in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2017;7:129. DOI: 10.3389/fonc.2017.00129.
 70. Yakin M., Seo B., Hussaini H. et al. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J* 2019;64(1):11–8. DOI: 10.1111/adj.12652.
 71. Nichols A.C., Lang P., Prisman E. et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2020;20(1):125. DOI: 10.1186/s12885-020-6607-z.

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова: руководство исследовательской группой, получение данных для анализа, научное редактирование статьи; А.Ю. Мадаминов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova: leadership of the research group, obtaining data for analysis, scientific editing of the article; A.Yu. Madaminov: reviewed publication related to the study, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>
А.Ю. Мадаминов / A.Yu. Madaminov: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 31.05.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.

Article submitted: 31.05.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.