

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78



Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации

Б.Г. Пхешхова^{1,2}, А.М. Мудунов^{3,4}, Р.И. Азизян¹, М.Б. Пак³, К.Б. Ищенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

Введение. Прирост заболеваемости плоскоклеточным раком ротоглотки во всем мире в последние десятилетия дал старт множеству исследований в данной области. Благодаря этому в 2005 г. был обозначен новый этиологический фактор в развитии этого вида опухолей – вирус папилломы человека. На сегодняшний день известно, что ассоциированный с данным вирусом плоскоклеточный рак ротоглотки является заболеванием с уникальными характеристиками. Исследование эпидемиологии этой патологии на российской популяции пациентов представляется актуальной научной задачей.

Цель исследования – изучение частоты и распространенности плоскоклеточного рака ротоглотки, ассоциированного с вирусом папилломы человека, в России на примере определенной выборки пациентов.

Материалы и методы. Был проведен анализ данных 199 пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки, получивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2016 по 2021 г. Исследовались частота ассоциации опухоли с вирусом папилломы человека, возраст, пол, распространенность и стадия опухолевого процесса в зависимости от p16-статуса.

Результаты. В исследованной когорте пациентов в 58,3 % случаев выявлена ассоциация опухоли с вирусом папилломы человека. Пик заболеваемости приходится на возраст от 45 до 64 лет (более 60 % случаев). У мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. У 60,9 % пациентов с p16-положительными опухолями наблюдается I стадия процесса, а у 51,2 % пациентов с p16-отрицательными новообразованиями – IV стадия.

Заключение. Полученные на отдельной выборке российских пациентов данные сопоставимы с данными мировой литературы.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак ротоглотки, вирус папилломы человека, p16, опухоли головы и шеи

Для цитирования: Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):72–8. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.

Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation

B.G. Pkheshkhova^{1,2}, A.M. Mudunov^{3,4}, R.I. Azizyan¹, M.B. Pak³, K.B. Ishchenko¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dist., Moscow Region 43081, Russia;

⁴Department of Oncology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare of the Russian Federation; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

Introduction. The increasing incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma observed globally in recent decades gave rise to research in this area. In 2005, human papillomavirus was proved to be an etiological factor of oropharyngeal squamous cell carcinoma. Currently, oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus

is believed to have some unique characteristics. The analysis of oropharyngeal squamous cell carcinoma epidemiology appears to be highly relevant.

Objective – to assess the incidence and prevalence of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus in Russia on the example of a certain sample of patients.

Materials and methods. We analyzed medical records of 199 oropharyngeal squamous cell carcinoma patients treated in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center between 2016 and 2021. We analyzed the frequency of tumors associated with human papillomavirus, age, sex, tumor spread and stage depending on p16 status.

Results. More than half of the patients from our cohort (58.3 %) were p16-positive. The peak incidence was observed in individuals aged 45 to 64 years (more than 60 % of cases). Males were twice as likely to have p16-positive tumors than females. A total of 60.9 % of patients with p16-positive tumors had stage I disease, whereas 51.2 % of patients with p16-negative tumors had stage IV disease.

Conclusion. The results obtained for a sample of Russian patients are comparable with the findings of foreign authors.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, p16, head and neck tumors

For citation: Pkeshkhova B.G., Mudunov A.M., Azizyan R.I. et al. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.

Введение

Рак ротоглотки (РР) является одной из наиболее встречаемых злокачественных опухолей области головы и шеи. Около 90 % из них исходят из слизистой оболочки и морфологически являются плоскоклеточными карциномами. В последние десятилетия во всем мире отмечается увеличение заболеваемости плоскоклеточным РР. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (Centre International de Recherche sur le Cancer, CIRC), за период с 2015 по 2020 г. ее прирост составил около 20 % [1]. Еще до начала 2000-х годов основным этиологическим фактором развития плоскоклеточного рака полости рта и глотки считались табакокурение и употребление алкоголя. В 1980-е годы немецкий вирусолог Н. Zur Hausen определил, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из главных этиологических факторов развития рака шейки матки, за что впоследствии был удостоен Нобелевской премии. В 1982 г. K.J. Syrjänen впервые предположил связь между инфицированием этим вирусом и плоскоклеточным раком головы и шеи. Это положило начало множеству исследований и открытий в области вирусного канцерогенеза опухолей головы и шеи. В 2000 г. в журнале Национального института онкологии США (National Cancer Institute) было опубликовано исследование M.L. Gillison и соавт., которое подтвердило присутствие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток плоскоклеточного РР [2]. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила ВПЧ в перечень основных этиологических факторов развития РР [3].

Согласно данным ряда крупных рандомизированных исследований ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный РР представляет собой особый подтип опухоли, имеющий специфические клиническую картину, морфологическую и молекулярную структуру, а также патогенез. Ассоциация с ВПЧ-инфекцией при данной патологии связана с лучшими ответом на лечение, отдаленными результатами и более благоприятным

прогнозом [4]. Это делает актуальным изучение данной когорты пациентов.

Цель исследования — изучение частоты и распространенности плоскоклеточного РР, ассоциированного с ВПЧ, в России на примере определенной выборки пациентов.

Эпидемиология. Опухоли головы и шеи занимают 5-е место в мировой структуре онкологической заболеваемости [5], а РР — 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований головы и шеи. В 2018 г. в мире было диагностировано почти 100 тыс. случаев РР и более 50 тыс. летальных исходов, связанных с ним [6]. По данным на 2019 г., в России заболеваемость злокачественными новообразованиями глотки составила 12,7 случая на 100 тыс. населения, что превысило показатели прошлых 5 лет. По статистическим данным, в нашей стране у мужчин эта патология встречается в 5,7 раза чаще, чем у женщин. Средний возраст пациентов составляет 60 лет [7].

За последние 50 лет человечество сделало огромный шаг вперед к пониманию роли ВПЧ в развитии плоскоклеточного РР. Вслед за включением ВОЗ в 2005 г. этого вируса в список основных этиологических факторов развития данного заболевания начали появляться данные, подтверждающие существенные различия в течении ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-неассоциированного плоскоклеточного РР. Вирус папилломы человека, особенно его 16-й генотип, способствует развитию своеобразной генетической, молекулярной, клинической и патологической формы этого злокачественного образования, характеризующейся лучшим прогнозом по сравнению с другими опухолями [2, 4, 8].

Это нашло отражение в международной классификации злокачественных опухолей Tumor, Nodus и Metastasis (TNM) 8-го пересмотра. Согласно ей, ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный РР выделен в нозологическую группу, имеющую особую систему стадирования, при которой даже местно-распространенные

опухоли с наличием крупных регионарных метастазов (T1–4, N1–2) относятся к I–III стадиям, а единственным критерием IV стадии является наличие отдаленных метастазов (M1).

В журнале *Lancet* были опубликованы данные, согласно которым ВПЧ занял 2-е место по частоте обнаружения (уступив только *Helicobacter pylori*) среди инфекций, вызывавших злокачественные новообразования у населения в 2018 г. [9]. При этом преобладают 16-й и 18-й типы ВПЧ. По данным крупного метаанализа, ВПЧ 16-го типа определяется в 86,7 % случаев РР, ассоциированного с данным вирусом [10].

В отличие от рака шейки матки и аногенитальной области, заболеваемость ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным РР выше в развитых странах. По данным исследования, опубликованного в 2019 г., плоскоклеточный РР, ассоциированный с ВПЧ, занял 6-е место в структуре онкологической заболеваемости белых мужчин в США [11]. Более того, ожидается, что к 2030 г. эта патология будет составлять 47 % всех опухолей головы и шеи в этой стране [12]. По данным недавнего систематического обзора, распространенность ВПЧ при РР в Европе составляет от 18 до 65 % [13].

Быстрые темпы прироста ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований ротоглотки позволяют не ставить под сомнение актуальность данной проблемы и подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований.

Патогенез. Вирусы папилломы человека представляют собой группу вирусов без оболочки, содержащих кольцевую двухцепочечную ДНК. Они обладают сильным эпителиотропным действием и могут инфицировать как слизистые оболочки, так и эпителий кожи. Пятнадцать типов ВПЧ, принадлежащих к роду α , связаны с развитием злокачественных эпителиальных поражений. Это так называемые ВПЧ высокого риска, к которым относятся ВПЧ 16-го и 18-го типов. Они определяются в 85 % случаях ВПЧ-ассоциированного рака органов головы и шеи. При этом ВПЧ 16-го типа выявляется в 95 % всех случаев [9].

Длительно персистирующая инфекция может привести к интеграции генома ВПЧ в клеточный геном, что, в свою очередь, запускает в клетках эпителия процессы, вызывающие развитие злокачественных опухолей. Стоит отметить, что интеграция ВПЧ 16-го типа обнаруживается также в диспластически измененных тканях эпителия, прилежащего к опухоли [14]. Интересно, что ВПЧ низкого риска также часто обнаруживается при доброкачественных новообразованиях слизистой оболочки ротоглотки и при папилломах гортани, но в этих случаях вирусная интеграция обнаруживается редко [14]. Канцерогенные свойства ВПЧ высокого риска объясняются способностью этой группы вирусов нарушать регуляцию функции клеточного белка p53 вирусными онкогенами *E6* и *E7*.

Считается, что вирус проникает к клеткам базального слоя через микроповреждения в плоскоклеточном эпителии, которые могут быть вызваны как экзогенными факторами (курение, сочетанная инфекция), так и самим вирусом [15]. Кроме того, эпителий крипт миндалин имеет зоны естественного прерывания лимфотетического эпителия, благодаря чему обеспечивается доступ вируса к базальному слою без необходимости повреждения эпителия. После инфицирования начинают активно экспрессироваться ранние гены ВПЧ: *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*. Инфицированные клетки перемещаются в верхние эпителиальные слои, реплицируют свой вирусный геном с высоким числом копий и экспрессируют поздние гены *L1*, *L2* и *E4*, которые позволяют инкапсулировать вирусные геномы в инфекционные вирусные частицы и выделиться с ороговеющей поверхности, поддерживая процесс инфицирования здоровых клеток. Белок капсида *L1* связывается с протеогликанами на поверхности базальной мембраны, что запускает каскад внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к эндоцитозу вирионов. После инвазии базальной мембраны вирусная ДНК интегрируется в геном хозяина, что часто сопровождается потерей или нарушением функций *E2* и последующей активацией экспрессии онкогенов *E6* и *E7*.

Онкопротеин *E6* блокирует один из главных белков-супрессоров опухолевого роста p53, что приводит к «выключению» программы апоптоза поврежденных вирусом клеток. Помимо этого, *E6* активирует каталитическую субъединицу теломеразы теломеразную обратную транскриптазу (TERT), благодаря чему клетка получает возможность достраивать теломерные районы хромосом. В то же время онкопротеин *E7* взаимодействует с супрессором опухолевого роста, известным как белок ретинобластомы (pRb), и запускает процесс бесконтрольного деления клеток путем действия на S-фазу клеточного цикла. Вследствие действия вирусных онкопротеинов в клетке геном клетки-хозяина становится нестабильным, нарушаются процессы апоптоза, репарации и пролиферации, что приводит к бесконтрольному делению и иммортализации. Кроме того, блокируя pRb, онкопротеин *E7* способствует гиперэкспрессии белка p16 за счет высвобождения гена *CDKN2A*. На этом механизме основан иммуногистохимический метод определения белка p16 в клетках ВПЧ-ассоциированных опухолей [16].

Знание механизмов ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза позволяет увидеть различия молекулярно-генетического профиля вирус-ассоциированных и вирус-неассоциированных опухолей ротоглотки. Соматические мутации в гене *TP53* при ВПЧ-отрицательном РР встречаются в 86 % случаев, в то время как при ВПЧ-положительном раке сохраняется дикий тип p53. К тому же при ВПЧ-неассоциированных опухолях часто выявляются мутации в генах *CDKN2A*

(в 58 % случаев), *CCND1* (в 31 % случаев), *EGFR* (в 15 % случаев), *MYC* (в 14 % случаев), а для ВПЧ-ассоциированных опухолей характерны потеря *TRAF3*, активирующие мутации *PIK3CA* и амплификация *E2F1* [17].

Все эти различия в очередной раз указывают на то, что ВПЧ-ассоциированный и ВПЧ-неассоциированный плоскоклеточный РР — это 2 разные нозологии, для диагностики и лечения которых нужно использовать различные подходы.

Методы обнаружения вируса папилломы человека.

На сегодняшний день существуют 3 основных метода выявления ВПЧ при плоскоклеточном РР.

Основным методом является обнаружение вирусного белка p16 при иммуногистохимическом исследовании образцов опухолевой ткани с помощью мышиных антител. Известно, что p16 является суррогатным маркером активности ВПЧ, концентрация которого в опухоли увеличивается под действием вирусного онкогена *E7*. Для подтверждения вирусного онкогенеза необходимо обнаружение умеренной и выраженной ядерной и цитоплазматической экспрессии p16 по крайней мере в 70 % опухолевых клеток. Данный метод отличается доступностью и относительной дешевизной, что позволяет использовать его практически в любой патоморфологической лаборатории. Его чувствительность составляет 94–100 %, а специфичность — 79–91 % [18]. Однако необходимо помнить, что повышенная экспрессия p16 может наблюдаться и при ВПЧ-неассоциированном раке вследствие спорадических мутаций в гене pRb, поэтому данный тест не применим к другим локализациям плоскоклеточного рака области головы и шеи [19].

Еще одним методом определения ВПЧ является обнаружение ДНК данного вируса. Это можно сделать либо путем амплификации мишени (полимеразной цепной реакции, ПЦР), либо с помощью амплификации сигнала (гибридизации *in situ*, ISH). Полимеразная цепная реакция обладает высокой чувствительностью, но малой специфичностью. Это обуславливает большое количество ложноположительных результатов в связи с возможностью попадания вируса другого типа. Гибридизация ДНК *in situ* характеризуется высокой специфичностью (от 88 до 100 %), но ограниченной чувствительностью (от 83 до 88 %), что обусловлено обилием копий ВПЧ и доступностью мишени для гибридизации. Кроме того, данная методика является дорогостоящей, поэтому она и нечасто применяется в рутинной клинической практике.

Еще одним методом выявления ВПЧ служит обнаружение РНК этого вируса путем гибридизации *in situ*. Однако в связи с трудностями воспроизведения и дорогостоящей в настоящее время он используется только в исследовательских целях.

В 2018 г. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists, CAP) опубликовала рекоменда-

ции по тестированию ВПЧ при раке головы и шеи. Обнаружение суррогатного маркера p16 при иммуногистохимическом исследовании как первичного очага, так и метастатических очагов, является «золотым стандартом» определения этого вируса. Дополнительное (подтверждающее) тестирование, такое как ПЦР, может быть использовано на усмотрение патоморфолога и лечащего врача [18].

Материалы и методы

Мы проанализировали данные 199 пациентов с плоскоклеточным РР, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2016 по 2021 г.

В исследование были включены 133 (66,8 %) мужчины и 66 (33,2 %) женщин. Таким образом, соотношение пациентов мужского и женского пола составило 2:1.

У всех пациентов был определен ВПЧ-статус с помощью иммуногистохимического исследования ранее подготовленных образцов опухолевой ткани (как первичного очага, так и метастазов) с использованием антитела P16 (клон DSC-50) на платформе иммуногистостейнера BOND III. В качестве внешнего позитивного контроля применялись образцы биопсии шейки матки с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением тяжелой степени. Положительный ВПЧ-статус устанавливался при наличии умеренной/сильной ядерной и/или цитоплазматической экспрессии более чем в 70 % опухолевых клеток.

У 116 (58,3 %) пациентов наблюдалась выраженная ядерная и цитоплазматическая экспрессия белка p16 не менее чем в 70 % опухолевых клеток. В этих случаях опухоли считались ВПЧ-положительными. У 83 (41,7 %) больных данной экспрессии не отмечалось, и они были признаны ВПЧ-отрицательными, что соответствует данным мировой литературы.

Большинство пациентов (62,8 %) находились в возрастной группе от 45 до 64 лет независимо от p16-статуса. У 72 (62,0 %) из них он был положительным, а у 53 (63,8 %) — отрицательным, что соответствует данным мировой литературы. Заболеваемость РР в незначительной степени зависела от пола и была максимальной в группах мужчин от 45 до 54 лет (32,3 %) и женщин от 55 до 64 лет (34,8 %) (рис. 1). Интересно, что у больных до 45 лет РР встречался в 3 раза чаще в группе с p16+ (27 (23,3 %) случаев), чем в группе с p16– (7 (8,4 %) случаев). У пациентов старше 65 лет с отрицательным p16-статусом это заболевание наблюдалось в 2 раза чаще, чем у пациентов этого возраста с положительным p16-статусом: 23 (27,7 %) и 17 (14,7 %) случаев соответственно.

В подавляющем большинстве случаев опухоль локализовалась в области боковой стенки ротоглотки ($n = 128$; 64 %) (рис. 2). Второй по частоте

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Table. 1. Distribution of patients depending on gender and age

Возраст, лет Age, years	Мужчины, абс. (%) Men, abs. (%)	Женщины, абс. (%) Women, abs. (%)	Всего, абс. (%) Total, abs. (%)
25–34	1 (0,8)	3 (4,5)	4 (2)
35–44	21 (15,7)	9 (13,7)	30 (15,1)
45–54	43 (32,3)	21 (31,8)	64 (32,2)
55–64	38 (28,6)	23 (34,8)	61 (30,6)
65–74	29 (21,8)	10 (15,2)	39 (19,6)
75–80	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Итого <i>Total</i>	133 (66,8)	66 (33,2)	199 (100)

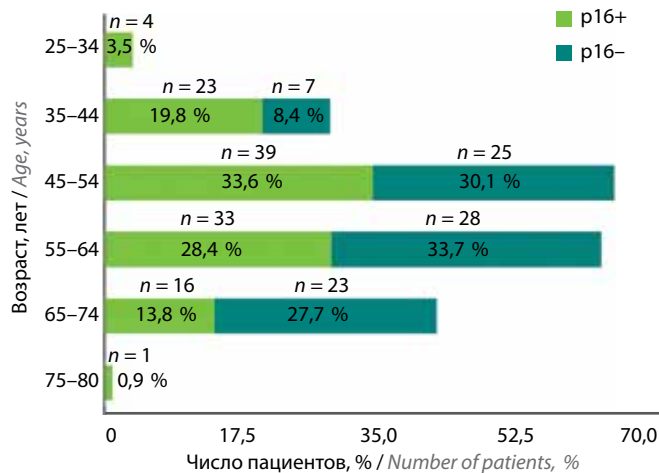


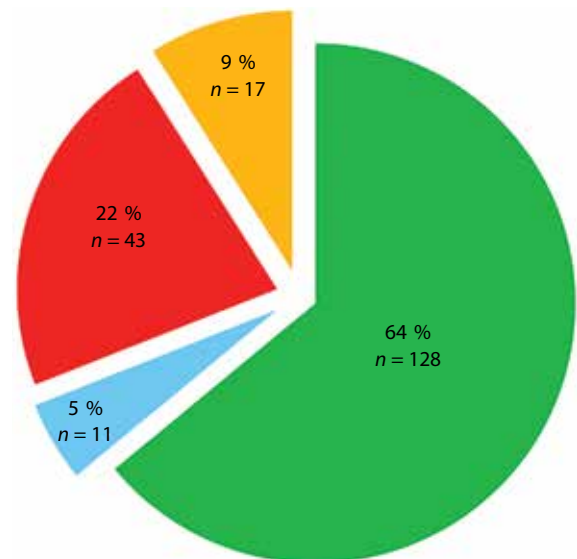
Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и p16-статуса опухоли

Fig. 1. Distribution of patients depending on age and p16 tumor status

встречаемости была локализация в области корня языка (43 (22 %) случая). Реже всего наблюдались опухоли, локализованные в области мягкого неба и задней стенки ротоглотки: в 17 (9 %) и 11 (5 %) случаях соответственно.

В ходе дальнейшего анализа были использованы ранее описанные рекомендации по стадированию РР (TNM 8-го пересмотра), разработанные Международным союзом по борьбе с раком (International Union Against Cancer, UICC), согласно которым основным критерием определения стадии РР является p16-статус в опухоли.

При анализе критерия N в группе с положительным p16-статусом были получены следующие данные. Наличие регионарных метастазов (N+) отмечено у 84 (73 %) пациентов, а отсутствие поражения



■ Боковая стенка (небная дужка, небная миндалина) / Lateral wall (palatoglossal arch, palatine tonsil)
 ■ Задняя стенка / Posterior wall
 ■ Корень языка (язычная миндалина) / Tongue root (lingual tonsil)
 ■ Мягкое небо (глоточная миндалина) / Soft palate (pharyngeal tonsil)

Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли

Fig. 2. Distribution of patients depending on the localization of the tumor

регионарного лимфоколлектора (N0) — у 31 (27 %). У больных с отрицательным p16-статусом в 54 (60,1 %) случаях также наблюдались регионарные метастазы, а у больных с N0 — в 29 (34,9 %) случаях (табл. 2).

При детальном анализе группы N+ отмечена следующая тенденция. При ВПЧ-ассоциированном опухолевом процессе в 65 (77,4 %) случаях регионарное метастазирование соответствовало критерию N1. Поражение, соответствующее критерию N2, отмечалось в 4 раза реже — в 15 (17,9 %) случаях. Метастазы N3 выявлены всего у 4 (4,7 %) пациентов.

Иная картина наблюдалась в группе пациентов с отрицательным p16-статусом. Большая часть регионарных метастазов (20 (37 %) случаев) соответствовала критерию N2b. Немного реже встречалось поражение N1 — в 17 (31,5 %) случаях. Поражение лимфатических узлов стадии N3 встречалось одинаково редко как в группе с p16—, так и в группе с p16+, и составило 5,6 %. Эти различия в большей степени можно объяснить изменениями критериев стадирования в зависимости от статуса p16 в TNM 8-го пересмотра.

В нашем исследовании у пациентов с I стадией опухолевого процесса чаще (в 70 (60,9 %) случаев) наблюдались p16-ассоциированные опухоли. У больных с p16-неассоциированными новообразованиями заболевание I стадии встречалось в 6 (7,5 %) случаях (рис. 3). В группе пациентов с положительным p16-статусом II стадия опухолевого процесса наблюдалась чаще, чем в группе пациентов с отрицательным p16-статусом:

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и критерия N

Table 2. Distribution of patients depending on p16 status and criterion N

Поражение регионарных лимфатических узлов, абс. (%) Lesion of regional lymph nodes, abs. (%)	p16+, абс. (%) p16+, abs. (%)	p16–, абс. (%) p16–, abs. (%)
cN:		
cN0	31 (27,0)	29 (34,9)
cN+	84 (73,0)	54 (60,1)
всего total	115 (100)	83 (100)
N+:		
N1	65 (77,4)	17 (31,5)
N2	15 (17,9)	—
N2a	—	8 (14,8)
N2b	—	20 (37,0)
N2c	—	6 (11,1)
N3	4 (4,7)	—
N3a	—	1 (1,9)
N3b	—	2 (3,7)
всего total	84 (100)	54 (100)

28,7 % ($n = 33$) против 16,3 % ($n = 13$), а III стадия – в 2 раза чаще в группе с p16-неассоциированными опухолями по сравнению с p16-ассоциированными опухолями: 25 % ($n = 20$) против 10,4 % ($n = 12$). Хотелось бы отметить, что заболевание IV стадии встречалось только в группе больных с отрицательным p16-статусом и составило более 50 % всех случаев p16-отрицательных опухолей (51,2 %; $n = 41$). На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и стадии опухолевого процесса.

Результаты

Согласно полученным нами данным, соотношение заболевших плоскоклеточным РР в России мужчин и женщин составляет 2:1. В 58,3 % случаев опухоль была ассоциирована с ВПЧ (являлась p16-положительной). Более чем в 60 % случаев (независимо от ВПЧ-статуса) возраст пациентов составил от 45 до 64 лет. Большинство больных до 45 лет имели ВПЧ-ассоциированный опухолевый процесс. Чаще всего опухоль развивалась в области боковой стенки ротоглотки (в 64 % случаев). У больных с положительным p16-статусом 77,4 %

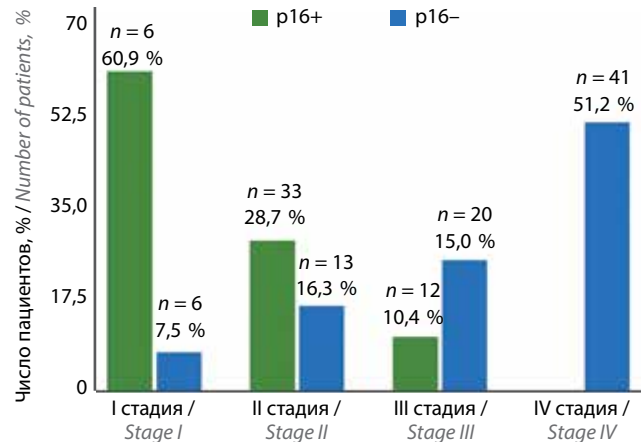


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от p16-статуса и стадии опухолевого процесса

Fig. 3. Distribution of patients depending on p16 status and tumor stage

регионарных метастазов соответствовали критерию N1, тогда как у больных с отрицательным p16-статусом в основном (в 37 % случаев) встречалось поражение регионарного лимфоколлектора, соответствующего критерию N2b. Ассоциированные с ВПЧ опухоли в 60,9 % случаев представлены I стадией опухолевого процесса, тогда как ВПЧ-неассоциированные опухоли – IV стадией (в 51,2 % случаев).

Заключение

Впервые на большом клиническом материале с использованием современных методов молекулярной диагностики проведена оценка эпидемиологии ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного РР в российской популяции пациентов. У 58,3 % пациентов с данным заболеванием выявлена ассоциация опухоли с ВПЧ. Более 60 % больных находятся в возрастной группе от 45 до 60 лет. У мужчин заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. В 64 % случаев опухоль развивается в области боковой стенки ротоглотки. У большинства (60,9 %) пациентов с p16-положительными опухолями наблюдается I стадия опухолевого процесса, тогда как у большей части пациентов (в 51,2 % случаев) – с p16-отрицательными новообразованиями – IV стадия. Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709.
- Arbyn M., Bosch X., Cuzick J. et al. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, 2007. 670 p. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
- 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.

5. Cancer incidence in five continents. Ed. by D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et al. IARC CancerBase Vol. 1–8. No. 7. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2005.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – branch of the FGBU NMIC of radiologii Russian Ministry of Health, 2020. 239 p. (In Russ.)].
7. 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. *J Clin Oncol* 2018;36(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
8. Fakhry C., Westra W.H., Wang S.J. et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017;123(9):1566–75. DOI: 10.1002/cncr.30353.
9. 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):e180–190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
10. O'Rourke M.A., Ellison M.V., Murray L.J. et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2012;48(12):1191–201. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.06.019.
11. 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):1660–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0038.
12. 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.
13. 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.
14. Mooren J.J., Gültekin S.E., Straetmans J.M. et al. P16 (INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. *Int J Cancer* 2014;134(9):2108–17. DOI: 10.1002/ijc.28534.
15. Visalli G., Riso R., Facciola A. et al. Higher levels of oxidative DNA damage in cervical cells are correlated with the grade of dysplasia and HPV infection. *J Med Virol* 2016;88(2):336–44. DOI: 10.1002/jmv.24327.
16. Prigge E.S., Arbyn M., von Knebel Doeberitz M., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a 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.
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129.
18. 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.
19. Мудунов А.М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2018; 17(5):100–5. [Mudunov A.M. Human papillomavirus is a new etiological factor in the development of head and neck cancer. Problems and prospects of their solution. *Epidemiologiya i vakcino-profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention* 2018;17(5):100–5. (In Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105.

Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, проведение исследовательской работы, анализ статистических данных, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное редактирование, научное консультирование;

Р.И. Азизян: научное консультирование, научное редактирование;

М.Б. Пак: участие в мультидисциплинарной команде исследователей, научное редактирование;

К.Б. Ищенко: проведение морфологической диагностики, участие в мультидисциплинарной команде исследователей.

Authors' contribution

B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic on the article's theme, conducting research, analyzing statistical data, article writing;

A.M. Mudunov: study design development, scientific editing, scientific consulting;

R.I. Azizyan: scientific consulting, scientific editing;

M.B. Pak: participation in a multidisciplinary team of researchers, scientific editing;

K.B. Ishchenko: morphological diagnostics, participation in a multidisciplinary team of researchers.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>

Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

К.Б. Ищенко / K.B. Ishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7667-3306>

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.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 24.12.2021. Принята к публикации: 19.01.2022.

Article submitted: 24.12.2021. Accepted for publication: 19.01.2022.