

Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухолях

А.И. Стукань^{1,2}, О.Ю. Чухрай¹, В.А. Порханов^{2,3}, Р.А. Мурашко^{1,2}, В.Н. Бодня^{2,3}, Ю.М. Макарова¹

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Возникновение орофарингеальной плоскоклеточной карциномы (ОФПМК) традиционно связывают с воздействием табачного дыма и алкоголя. Тем не менее в последние 30 лет, несмотря на уменьшение распространенности курения, наблюдалась стабилизация и последующий рост заболеваемости ОФПМК. Этот показатель увеличился в основном среди белых мужчин среднего возраста (в том числе среди никогда не куривших или отказавшихся от курения). Эта когорта отличается от обычных больных ОФПМК – лиц пожилого возраста, имеющих большой стаж курения или употребления алкоголя. Такое увеличение заболеваемости ОФПМК в настоящее время связывают с инфицированностью вирусом папилломы человека (ВПЧ). Передача ВПЧ происходит половым путем, а орально-генитальный контакт может привести к ВПЧ-инфицированию ротовой полости и ротоглотки. Существует множество типов ВПЧ, но подавляющее большинство ВПЧ-ассоциированных случаев ОФПМК вызвано вирусом 16-го типа. В этом обзоре обсуждаются эпидемиология ВПЧ-ассоциированной ОФПМК, распространенность инфекции ротовой полости и/или ротоглотки, вызванной ВПЧ, и методы выявления вируса в клетках опухоли.

Ключевые слова: эпидемиология, орофарингеальная плоскоклеточная карцинома, рак миндалин, вирус папилломы человека

Для цитирования: Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А. и др. Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухолях. Опухоли головы и шеи 2018;8(3):77–83.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83

Human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: trends in epidemiology and methods for detecting the virus in tumors

A.I. Stukan'^{1,2}, O.Yu. Chukhray¹, V.A. Porkhanov^{2,3}, R.A. Murashko^{1,2}, V.N. Bodnya^{2,3}, Yu.M. Makarova¹

¹Clinical Oncologic Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040 Russia;

²Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofanina Sedina St., Krasnodar 350063 Russia;

³Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 167 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia

Oropharyngeal squamous cell carcinoma has been traditionally associated with tobacco and alcohol consumption. Nevertheless, latter 30 years have shown squamous cell carcinoma (OPSCC) incidence stagnation and increasing, despite the decrease in smoking prevalence. The incidence was recognized among white men of middle age, often non-smokers or former smokers in the investigations with smoking cessation data. It differs from traditional patient with OPSCC, older men, heavy smoker or alcohol drinker. The incidence of OPSCC is increased due human papilloma virus (HPV) infection. The infection transition is associated with sex and oro-genital contact may lead to HPV-infection of oropharynx and oral cavity. There are multiple types of HPV, but the majority of OPSCC is associated with HPV 16 type. Epidemiology of HPV-associated OPSCC, HPV-infection of oral cavity and/or oropharynx and HPV detection are discussed in the review.

Key words: epidemiology, oropharyngeal squamous cell carcinoma, tonsillar carcinoma, human papilloma virus

For citation: Stukan' A.I., Chukhray O.Yu., Porkhanov V.A. et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: trends in epidemiology and methods for detecting the virus in tumors. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(3):77–83.

Введение

Рак головы и шеи — одна из самых распространенных форм рака. В структуре смертности от рака он занимает 8-е место. Эпидемиологические исследования демонстрируют увеличение заболеваемости орофарингеальной плоскоклеточной карциномой (ОФПКК), особенно локализующейся в миндалинах и корне языка. По статистическим данным США, в 1973 г. около 18 % всех случаев рака головы и шеи составил орофарингеальный рак, а в 2004 г. заболеваемость раком этой локализации увеличилась до 31 %. Исследования последних лет выявили, что во всем мире в значительном числе случаев ОФПКК ассоциирована с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ). Обсуждается роль ВПЧ в увеличении распространенности ОФПКК в США и Европе [1].

Идентифицировано более 100 различных типов ВПЧ, 15 из которых предположительно являются факторами высокого риска развития ОФПКК. ВПЧ 16-го типа обнаруживается более чем в 90 % случаев ОФПКК, ассоциированной с ВПЧ. Инфицированность ВПЧ как независимый фактор риска развития ОФПКК необходимо учитывать наравне с курением и употреблением алкоголя [1]. Предполагается половой путь передачи ВПЧ у пациентов с ОФПКК (орально-генитальный контакт).

Тенденции в эпидемиологии орофарингеальной плоскоклеточной карциномы, ассоциированной с вирусом папилломы человека

Типичный больной ОФПКК, ассоциированной с ВПЧ, — это некурящий мужчина европеоидной расы средних лет с высоким социально-экономическим статусом, имеющий орально-генитальные половые контакты с несколькими половыми партнерами [2]. Больные ОФПКК, инфицированные ВПЧ, как правило, моложе неинфицированных больных ОФПКК [1]. В 2008 г. Национальный институт рака (National Cancer Institute) США проанализировал данные реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, «Эпиднадзор, эпидемиология и конечные результаты») с 1973 по 2004 г. и сделал вывод, что заболеваемость ОФПКК увеличилась в определенной возрастной группе — среди лиц среднего возраста. С 2000 г. она росла на 10 % в год. Среди лиц моложе 40 лет и старше 59 лет заболеваемость ОФПКК значимо не изменилась [3].

V. Mehta и соавт. также использовали регистр SEER, чтобы сравнить заболеваемость ОФПКК в различных возрастных группах, но в более поздний временной промежуток (с 1973 по 2006 г.). Они установили, что доля больных 40–59 лет увеличилась с 35 до 45 %, а доля больных 60–79 лет уменьшилась с 52 до 40 % [4].

У мужчин ВПЧ-инфекцию ротовой полости и ротоглотки обнаруживают чаще, чем у женщин. Это может быть обусловлено строением слизистой обо-

лочкой половых органов женщин, на которой вирусная нагрузка больше, чем на слизистой оболочке половых органов мужчин. Поэтому при оральном половом контакте с женщиной мужчина получает большую вирусную нагрузку, чем наоборот.

L. M. Brown и соавт. выявили также увеличение заболеваемости ОФПКК среди мужчин-европеоидов, вследствие которого ранее существовавшие расовые различия заболеваемости ОФПКК почти нивелировались [5]. В конце 80 годов XX в. среди мужчин афроамериканского происхождения заболеваемость ОФПКК была в 2 раза выше, чем среди европеоидов, но рост заболеваемости ОФПКК среди белых мужчин и ее снижение среди мужчин-афроамериканцев привели к выравниванию этих показателей [3].

Для больных ОФПКК, инфицированных ВПЧ, менее характерно курение: среди них 30 % некурящих (среди не инфицированных ВПЧ больных ОФПКК некурящих менее 5 %) [6]. Пациенты с ВПЧ-ассоциированной ОФПКК также реже употребляют алкоголь в сравнении с больными ОФПКК, не инфицированными ВПЧ, или больными плоскоклеточным раком головы и шеи других локализаций [7].

За последние несколько десятилетий выявлено снижение среднего возраста первого полового контакта и увеличение среднего числа половых партнеров, что увеличивает вероятность заражения ВПЧ [8]. Риск вызванной ВПЧ инфекции ротовой полости и ротоглотки возрастает пропорционально числу половых партнеров [9]. Больные ОФПКК, ассоциированной с ВПЧ, вероятно, имеют более 8–10 половых партнеров, а также, возможно, более 4 партнеров, с которыми были орально-генитальные половые контакты [10–13]. Тем не менее особенности образа жизни считаются лишь предикторами ВПЧ-статуса больных ОФПКК [14]. Учитывая широкое распространение ВПЧ-инфекции ротовой полости и ротоглотки (около 7 %), можно утверждать, что в большинстве случаев ВПЧ-инфекции рак не развивается, так как ВПЧ обычно элиминируется иммунной системой. Фактором риска развития ОФПКК может быть замедленная элиминация ВПЧ.

К 2020 г. прогнозируемая заболеваемость ОФПКК, ассоциированной с ВПЧ, превысит заболеваемость раком шейки матки, а к 2030 г., как предполагается, половина случаев рака головы и шеи будет связана с ВПЧ [15]. В Северной Америке, Европе и Австралии наблюдается рост заболеваемости ОФПКК, связанной с ВПЧ [15, 16]. Подобная тенденция не была отчетливо выявлена в Южной Америке, Африке и Азии, но широкие популяционные исследования, в которых использовалась бы четкая классификация рака по локализации, в этих регионах не проводились, а различия сексуальной культуры и увеличение распространенности курения могут скрыть обсуждаемую тенденцию.

Нечеткость классификаций опухолей ротоглотки и наличие переходных случаев могут привести к неправильному определению ОФПКК. Перечень локализаций ОФПКК постоянно меняется: некоторые разновидности орофарингеального рака ранее были ошибочно классифицированы как рак ротовой полости (в основном случаи рака корня языка, которые часто кодируются как рак языка) [17, 18].

Среди карцином всех орофарингеальных локализаций наиболее явно с ВПЧ взаимосвязана ОФПКК миндалин и корня языка, и в общей структуре ОФПКК доля рака этих локализаций увеличивается [17].

Ассоциация вируса папилломы человека с раком миндалин

Миндалины – самая распространенная локализация ОФПКК. К концу 2002 г. на наличие ДНК ВПЧ обследованы 432 пациента с раком миндалин. При этом частота выявления ДНК ВПЧ составила 51 % [19].

В 18 исследованиях, проведенных в разных странах, частота обнаружения ДНК ВПЧ у пациентов с раком миндалин варьирует от 12,6 до 90,9 % [19] (см. табл.). Лишь в 1 сообщении частота выявления составила <20 %, в 9 публикациях <50 %, а в 4 работах она превысила 80 %. В исследовании A. Venuti и соавт. частота выявления ДНК ВПЧ была значительно выше при раке миндалин, чем при опухолях других областей головы и шеи. Вирусная нагрузка также была выше при раке миндалин. В этой области наблюдалась высокая копияность ДНК ВПЧ, что свидетельствует о высокой вероятности вирусного канцерогенеза [20]. В последние десятилетия в нескольких исследованиях продемонстрировано увеличение заболеваемости раком миндалин [19, 21].

A. Ryerson и соавт. установили, что заболеваемость ассоциированным с ВПЧ раком миндалин в США выросла в период с 1998 по 2003 г. [22]. Похожие результаты получены в Греции за период 1986–2007 гг. При раке миндалин ВПЧ 16-го типа встречался чаще, чем ВПЧ 6, 18, 33, 35, 58-го типов. ВПЧ 16-го типа обнаружен приблизительно в 40 % карцином миндалин [19]. ВПЧ-позитивный статус опухоли связан с женским полом и молодым возрастом [19, 23]. В исследовании H.C. Nafkamr и соавт. частота выявления ВПЧ также коррелировала с низкой дифференцировкой, небольшими размерами опухоли и локорегионарным метастазированием [24].

Методы определения вируса папилломы человека в клетках карциномы

Различия в данных о распространенности ассоциированных с ВПЧ опухолей, возможно, объясняются несовершенством методов выявления ВПЧ [25], которое может способствовать увеличению частоты ложноположительных результатов. Несмотря на это, частота

ассоциированной с ВПЧ плоскоклеточной карциномы ротоглотки неизменно остается самой высокой среди карцином других локализаций – ротовой полости, гортани или нижних отделов глотки [26].

Взаимосвязь ВПЧ с раком ротоглотки была доказана путем выявления ДНК ВПЧ в клетках ОФПКК и путем выявления антител к ВПЧ (серопозитивности). В клетках орофарингеальной опухоли ДНК ВПЧ обнаружена в 7,7 раз чаще (отношение рисков (ОР) 7,7; 95 % ДИ 4,0–15,0), чем в клетках карцином другой локализации. Обнаружено также, что у пациентов с положительным результатом серологического исследования на наличие ВПЧ 16-го типа риск развития рака ротоглотки был выше в 14 раз в сравнении с таковым у пациентов с отрицательным результатом (ОР 14,4; 95 % ДИ 3,6–58,1) [1]. Серопозитивность не является точным критерием перенесенной ВПЧ-инфекции, так как высока вероятность ложноотрицательных результатов. В настоящее время нет достаточно чувствительного и специфичного теста для выявления предшествующей ВПЧ-инфекции, если вирус элиминирован из первичного очага инфекции. ВПЧ выявляется у 65–100 % взрослого населения в ротовой полости, области гениталий или анальной области [27, 28].

Для диагностики ВПЧ используются 2 метода – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ*. Оба метода имеют преимущества и недостатки. Для клинического использования одобрено несколько ВПЧ-специфичных тестов для выполнения ПЦР, однако они доступны не во всех лабораториях. Применение метода требует специальных навыков, а также лабораторных условий во избежание контаминации. Выявление ВПЧ с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* доказывает наличие генома вируса посредством выявления микроРНК или ДНК в ядре опухолевой клетки и является высокоспецифичным тестом, но менее чувствительным, чем ПЦР. Этот метод не дифференцирует интегрированный и неинтегрированный геномы [29]. В исследованиях, включенных в обзор C. Grønhoj Larsen и соавт., при использовании ПЦР 49,6 % опухолей были ВПЧ-позитивными, при применении флуоресцентной гибридизации *in situ* – 59,8 %, а при последовательном использовании 2 методов – 52,9 % [30].

Корреляция гиперэкспрессии белка p16 и выявления вируса папилломы человека при орофарингеальной карциноме

Наличия ДНК ВПЧ недостаточно для четкой квалификации, так как ВПЧ-инфекция может быть биологически неактивна и может не вызвать злокачественного перерождения клеток. Иммуногистохимическое определение экспрессии белка p16 часто используют как суррогатный биомаркер для выявления ВПЧ-инфекции и активности вирусных онкопротеинов.

Частота выявления вируса папилломы человека при раке миндалин (адаптировано из [19])
 Frequency of human papillomavirus detection in patients with tonsillar cancer (adapted from [19])

| Автор и год Author and year | Страна Country | Диагноз Diagnosis | Количество исследованных образцов опухоли, абс. Number of tumor samples examined, abs. | Количество ВПЧ-положительных образцов, абс. (%) Number of HPV-positive samples, abs. (%) |
|--|------------------------|---|---|---|
| Chien и соавт. (2008) Chien et al. (2008) | Тайвань Taiwan | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 111 | 14 (12,6) |
| Mellin Dahlstrand и соавт. (2005) Mellin Dahlstrand et al. (2005) | Швеция Sweden | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 51 | 25 (49,0) |
| Nasman и соавт. (2009) Nasman et al. (2009) | Швеция Sweden | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 98 | 83 (84,7) |
| Romanitan и соавт. (2008) Romanitan et al. (2008) | Греция Greece | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 28 | 12 (42,9) |
| Charfi и соавт. (2008) Charfi et al. (2008) | Франция France | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 52 | 32 (61,5) |
| Pintos и соавт. (2008) Pintos et al. (2008) | Канада Canada | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 21 | 9 (42,9) |
| Li и соавт. (2007) Li et al. (2007) | Гонконг Hong Kong | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 31 | 9 (29,0) |
| Begume и соавт. (2005) Begume et al. (2005) | США USA | Орофарингеальная карцинома Oropharyngeal carcinoma | 45 | 37 (82,2) |
| Hoffmann и соавт. (2005) Hoffmann et al. (2005) | Германия Germany | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 9 | 8 (88,9) |
| Venuti и соавт. (2004) Venuti et al. (2004) | Италия Italy | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 8 | 6 (75,0) |
| Azzimonti и соавт. (2004) Azzimonti et al. (2004) | Италия Italy | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 9 | 5 (55,6) |
| Li и соавт. (2004) Li et al. (2004) | Австралия Australia | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 50 | 21 (42,0) |
| El-Mofty и соавт. (2003) El-Mofty et al. (2003) | США USA | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 11 | 10 (90,9) |
| Mellin и соавт. (2003) Mellin et al. (2003) | Швеция Sweden | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 66 | 30 (45,5) |
| Hafkamp и соавт. (2008) Hafkamp et al. (2008) | Голландия Holland | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 81 | 33 (40,7) |
| Kuo и соавт. (2008) Kuo et al. (2008) | Тайвань Taiwan | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 92 | 40 (43,5) |
| Westra и соавт. (2008) Westra et al. (2008) | США USA | Тонзиллярная плоскоклеточная карцинома Tonsillar squamous cell carcinoma | 21 | 12 (57,1) |
| Hafkamp и соавт. (2003) Hafkamp et al. (2003) | Голландия Holland | Тонзиллярная карцинома Tonsillar carcinoma | 12 | 8 (66,7) |

Примечание. Методы обнаружения ВПЧ: полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ*. ВПЧ – вирус папилломы человека.

Note. Methods used for HPV detection: polymerase chain reaction, fluorescent *in situ* hybridization. HPV – human papillomavirus.

Повышение экспрессии белка p16 возникает как компенсаторный механизм при неконтролируемом клеточном делении, которое опосредовано инактивацией белка pRb. Белок p16 играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, являясь продуктом гена-супрессора опухолевого роста *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, ингибитор циклинзависимой киназы 2A). Белок p16 экспрессируется на поверхности клеток ВПЧ-позитивной ОФПКК. В большинстве ВПЧ-негативных опухолей белок p16 отсутствует [31, 32].

В присутствии транскрипционно-активного ВПЧ гипофосфорилированный белок ретинобластомы (retinoblastoma protein, pRb) связывается с онкопротеином ВПЧ E7, что позволяет активатору транскрипции E2F быть конституционально активным, эффективно блокировать отрицательное обратное влияние свободного белка pRb на ген *p16*. Так происходит гиперэкспрессия p16. Независимо от вариантов лечения пациенты с ОФПКК и гиперэкспрессией p16 имеют лучший прогноз и клинические исходы [33].

Иммуногистохимическое определение степени экспрессии p16 — доступная процедура, стоимость которой существенно меньше стоимости ВПЧ-специфичных тестов [34].

Единые подходы к определению гиперэкспрессии p16 не разработаны. С. Grønhoj Larsen и соавт. изучили методику определения экспрессии белка p16 при ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных ОФПКК путем иммуногистохимического окрашивания тканей опухоли [30]. Они проанализировали 39 исследований: в 22 был использован метод ПЦР, в 6 — метод иммуногистохимического окрашивания гистологического материала, в 11 — последовательно оба метода. ВПЧ-позитивный статус опухоли был установлен в 52,2 % случаев. В 17 исследованиях в качестве критерия гиперэкспрессии p16 принято окрашивание 5–69 % клеток опухоли, а в 7 исследованиях — окрашивание 70 % клеток. В 15 исследованиях использована вербальная система для оценки ВПЧ-статуса. Так была выявлена высокая гетерогенность в диагностике ВПЧ и определении гиперэкспрессии белка p16.

Корреляция между наличием ВПЧ и гиперэкспрессией p16 наблюдалась в исследованиях, в которых критерием было окрашивание более 70 % опухолевых клеток. При вербальном определении экспрессии p16 было значительно меньшее число ложноположительных результатов, но чувствительность такого метода была ниже. В исследованиях, где в качестве критерия гиперэкспрессии p16 использовано окрашивание 5–69 % клеток, также продемонстрирована более низкая чувствительность. Также сделан вывод о том, что морфологического исследования недостаточно для установления наличия ВПЧ, хотя ВПЧ-позитивная ОФПКК зачастую описывается как рак без ороговения или базальноклеточный рак [30].

Американская коллегия патологоанатомов недавно предложила алгоритм определения экспрессии белка p16 для выявления ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска. У всех больных ОФПКК должно быть выполнено тестирование на наличие ВПЧ методом иммуногистохимического анализа экспрессии p16, а дополнительные методы выявления ВПЧ могут быть применены по желанию патологоанатома и/или онколога или при участии в клиническом исследовании. Экспрессия p16 в 70 % и более опухолевых клеток с ядерным и цитоплазматическим окрашиванием средней и интенсивной степени считается суррогатным маркером наличия ВПЧ в опухоли. Такое ВПЧ-тестирование по суррогатному маркеру необходимо проводить у больных метастатическим плоскоклеточным раком с невыявленным первичным очагом в области шеи и при наличии метастатических лимфоузлов в области шеи. Установлено, что анамнез курения не влияет на необходимость установления ВПЧ-статуса [36]. С 2017 г. Международный союз борьбы против рака (International Union Against Cancer, IUAC) и Американский объединенный комитет по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) в классификации TNM 8-го пересмотра предлагают использовать для p16-позитивных ОФПКК отдельную систему стадирования [37].

Заключение

Возникновение ОФПКК традиционно связывали с воздействием табачного дыма и алкоголя, но в последние 30 лет наблюдается рост заболеваемости ОФПКК среди белых мужчин среднего возраста, в том числе среди никогда не куривших или отказавшихся от курения. Эту тенденцию объясняют воздействием ВПЧ, заражение которым происходит при орально-генитальном половом контакте. Подавляющее большинство ВПЧ-ассоциированных случаев ОФПКК вызвано вирусом 16-го типа.

Исследования демонстрируют сложности ВПЧ-диагностики и сопутствующего анализа — иммуногистохимического анализа экспрессии p16, так как не выработан единый критерий гиперэкспрессии p16 — точное процентное соотношение окрашенных и неокрашенных опухолевых клеток. Это число варьирует от 5 до 75 %. В некоторых исследованиях использованы менее специфичные вербальные критерии, например «диффузное и сильное ядерное и цитоплазматическое окрашивание» [34, 35]. Это может представлять проблему, так как различная степень окрашивания может по-разному коррелировать с ВПЧ-статусом опухоли. Паттерны окрашивания должны четко отделять транскрипционно-активную ВПЧ-инфекцию от неактивной. В клинической практике это может играть важную прогностическую роль. Тем не менее с 2017 г. IUAC и AJCC в классификации TNM 8-го пересмотра

предлагают использовать для p16-положительных ОФПКК отдельную систему стадирования, а экспрессию p16, при которой выявляют 70 % и более опухолевых клеток с ядерным и цитоплазматическим окрашиванием средней и интенсивной степени, считать суррогатным маркером ВПЧ в опухоли.

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

- Kofler B., Laban S., Busch C.J. et al. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(7):1861–7. DOI: 10.1007/s00405-013-2603-0. PMID: 23934317.
- Smith E.M., Ritchie J.M., Summersgill K.F. et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108(5):766–72. DOI: 10.1002/ijc.11633. PMID: 14696105.
- Chaturvedi A.K., Engels E.A., Anderson W.F., Gillison M.L. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(4):612–9. DOI: 10.1200/jco.2007.14.1713. PMID: 18235120.
- Mehta V., Yu G.P., Schantz S.P. Population-based analysis of oral and oropharyngeal carcinoma: changing trends of histopathologic differentiation, survival and patient demographics. *Laryngoscope* 2010;120(11):2203–12. DOI: 10.1002/lary.21129. PMID: 20938956.
- Brown L.M., Check D.P., Devesa S.S. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: changing gender patterns. *J Oncol* 2012;2012:649498. DOI: 10.1155/2012/649498. PMID: 22577381.
- Hong A.M., Martin A., Chatfield M. et al. Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2013;132(12):2748–54. DOI: 10.1002/ijc.27956. PMID: 23180456.
- Gillison M.L., D'Souza G., Westra W. et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–20. DOI: 10.1093/jnci/djn025. PMID: 18334711.
- Bajos N., Bozon M., Beltzer N. et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS* 2010;24(8):1185–91. DOI: 10.1097/qad.0b013e328336ad52. PMID: 20299962.
- 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. PMID: 19320589.
- Heck J.E., Berthiller J., Vaccarella S. et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):166–81. DOI: 10.1093/ije/dyp350. PMID: 20022926.
- Dahlstrom K.R., Li G., Tortolero-Luna G. et al. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck* 2011;33(6):847–55. DOI: 10.1002/hed.21550. PMID: 20737488.
- Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M. et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772–83. DOI: 10.1093/jnci/djg107. PMID: 14652239.
- 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. PMID: 17494927.
- D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D. et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46(2):100–4. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004. PMID: 20036610.
- 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. PMID: 21969503.
- Hong A.M., Grulich A.E., Jones D. et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010;28(19):3269–72. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.02.098. PMID: 20226244.
- Dahlstrom K.R., Calzada G., Hanby J.D. et al. An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. *Cancer* 2013;119(1):81–9. DOI: 10.1002/cncr.27727. PMID: 22736261.
- Rainsbury J.W., Ahmed W., Williams H.K. et al. Prognostic biomarkers of survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2013;35(7):1048–55. DOI: 10.1002/hed.22950. PMID: 22997051.
- Mammas I.N., Sourvinos G., Zaravinos A., Spandidos D.A. Vaccination against human papilloma virus (HPV): epidemiological evidence of HPV in non-genital cancers. *Pathol Oncol Res* 2011;17(1):103–19. DOI: 10.1007/s12253-010-9288-0. PMID: 20640607.
- Venuti A., Badaracco G., Rizzo C. et al. Presence of HPV in head and neck tumours: high prevalence in tonsillar localization. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23(4):561–6. DOI: 10.3892/or.17.4.931. PMID: 15743024.
- Dahlstrand H., Näsman A., Romanitan M. et al. Human papillomavirus accounts both for increased incidence and better prognosis in tonsillar cancer. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1133–8. DOI: 10.1007/978-90-481-3186-0_19. PMID: 18505048.
- Ryerson A.B., Peters E.S., Coughlin S.S. et al. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998–2003. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):2901–9. DOI: 10.1002/cncr.23745. PMID: 18980273.
- Li W., Tran N., Lee S.C. et al. New evidence for geographic variation in the role of human papillomavirus in tonsillar carcinogenesis. *Pathology* 2007;39(2):217–22. DOI: 10.1080/001313020701230823. PMID: 17454751.
- 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.
PMID: 18360824.
25. Nichols A.C., Dhaliwal S.S., Palma D.A. et al. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:9. DOI: 10.1186/1916-0216-42-9. PMID: 23663293.
 26. Sturgis E.M., Cinciripini P.M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110(7):1429–35. DOI: 10.1002/cncr.22963. PMID: 17724670.
 27. Hariri S., Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Infect Dis* 2011;204(4):566–73. DOI: 10.1093/infdis/jir341. PMID: 21791659.
 28. Giuliano A.R., Lazcano-Ponce E., Villa L.L. et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):2036–43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0151. PMID: 18708396.
 29. Robinson M., Sloan P., Shaw R. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol* 2010;46(7):492–6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.013. PMID: 20227331.
 30. Grønhoj Larsen C., Gyldenløve M., Jensen D.H. et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110(6):1587–94. DOI: 10.1038/bjc.2014.42. PMID: 24518594.
 31. Boyer S.N., Wazer D.E., Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 1996;56(20):4620–4. PMID: 8840974.
 32. Schlect N.F., Brandwein-Gensler M., Nuovo G.J. et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol* 2011;24(10):1295–305. DOI: 10.1038/modpathol.2011.91. PMID: 21572401.
 33. Langendijk J.A., Psyrri A. The prognostic significance of p16 overexpression in oropharyngeal squamous cell carcinoma: implications for treatment strategies and future clinical studies. *Ann Oncol* 2010;21(10):1931–4. DOI: 10.1093/annonc/mdq439. PMID: 20716626.
 34. Lewis J.S. Jr. 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. PMID: 22782226.
 35. Smeets S.J., Hesselink A.T., Speel E.J. et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007;121(11):2465–72. DOI: 10.1002/ijc.22980. PMID: 17680565.
 36. 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):559–7. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP. PMID: 29251996.
 37. Huang S.H., O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(7):40. DOI: 10.1007/s11864-017-0484-y. PMID: 28555375.

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
О.Ю. Чухрай: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
В.А. Порханов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Р.А. Мурашко: разработка дизайна исследования;
В.Н. Бодня: анализ полученных данных;
Ю.М. Макарова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.I. Stukan': reviewing of publications of the article's theme, article writing;
O.Yu. Chukhray: developing the research design, obtaining data for analysis;
V.A. Porkhanov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
R.A. Murashko: developing the research design;
V.N. Bodnya: analysis of the obtained data;
Yu.M. Makarova: developing the research design.

ORCID авторов

А.И. Стукань / A.I. Stukan': <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

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: 04.07.2018. **Принята к публикации:** 20.09.2018.
Article received: 04.07.2018. **Accepted for publication:** 20.09.2018.