

ОЦЕНКА НАДЕЖНОСТИ ПРЕДИКТОРОВ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ РОТОГЛОТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Полатова Д.Ш.^{1,3}, Мадаминов А.Ю.¹, Каххаров А.Ж.¹, Савкин А.В.¹,
Ботиралиева Г.К.², Мадалиев А.А.³

¹ Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, г. Ташкент, ул. Махтумкули, 103.

² Иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая лаборатория «Ipsum Pathology», Узбекистан, 100000, г. Ташкент, ул. Богистон, 1.

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан, 100179, г. Ташкент, ул. Фароби, 383.

АННОТАЦИЯ

Введение. Прогрессирующая эпидемия вируса папилломы человека (ВПЧ) привело к возрастанию заболеваемости плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР). Положительный ВПЧ статус не всегда является надежным предиктором при стратификации риска у пациентов ПККР. Поэтому, чтобы улучшить качества репертуара прогностических предикторов, необходимо идентифицировать дополнительных указателей канонически взаимосвязанным с патогенезом ВПЧ+ПККР.

Методы. В исследование были включены 62 пациентов, пролеченных с ПККР T1-4N0-3M0 (7-е издание, AJCC) в 2015-2020 годах в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и в Ташкентском и Самаркандском городских филиалах. Проведен иммуногистохимический анализ на белки p16INK4a, PD-L1 и p53. В исследовании корреляцию между предикторами и ВПЧ-статусом оценена по коэффициенту Пирсона, а их прогностический потенциал определен методом логистической регрессии.

Результаты. Наиболее подходящими предикторами для установления положительного ВПЧ статуса при ПККР считаются относительно молодой возраст (до 60 лет) пациентов, локализация опухоли в основном небной миндалине, отрицательная экспрессия p53mutant, положительная экспрессия p53wild независимо от интенсивности, невыраженные степени (L и M) экспрессии PD-L1, первичные опухоли на T1 и T2, ранние стадии опухоли по 8-изданию TNM классификации. Клинико-демографические и молекулярные прогностические модели, созданные на основе этих параметров, обладают отличным прогностическим потенциалом (AUC>0.9) и могут быть надежным инструментом в диагностике ВПЧ+ПККР (p<0.001).

Заключение. Современная онкология, безусловно, способствует эффективной оценке токсичности, одновременно облегчая непрерывную оценку эффективности проводимой терапии, что приводит к более логичным схемам клинических испытаний, чем стандартные подходы. Поэтому, очень важно понимать влияние предикторов с отличной прогностической возможности на ВПЧ+ пациенты при планировании лечения и испытания стратегий по деинтенсификации.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома ротоглотки, статус вируса папилломы человека, PD-L1, p53, иммуногистохимия, предиктор, корреляция.

Для цитирования:

Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Каххаров А.Ж., Савкин А.В., Ботиралиева Г.К., Мадалиев А.А. Оценка надежности предикторов при плоскоклеточной карциноме ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. 2023;2(1):8–17.

<https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1.001>

RELIABILITY EVALUATION OF PREDICTORS IN HUMAN PAPILLOMA VIRUS-ASSOCIATED OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Polatova D.Sh.^{1,3}, Madaminov A.Y.¹, Kahharov A.J.¹, Savkin A.V.¹,
Botiralieva G.K.², Madaliev A.A.³

¹ Tashkent state dental institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Makhtumkuli St., 103.

² Immunohistochemical and molecular genetic laboratory LLC «Ipsum Pathology», Uzbekistan, 100000, Tashkent, Bogiston St., 1.

³ Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Uzbekistan, 100179, Tashkent, Farobi St., 383.

ABSTRACT

Introduction. The progressive epidemic of the human papillomavirus (HPV) has led to an increase in the incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). Positive HPV status is not always a reliable predictor of risk stratification in patients with OPSCC. Therefore, in order to improve the quality of the repertoire of prognostic predictors, it is necessary to identify additional indicators canonically related to the pathogenesis of HPV+OPSCC.

Methods. The study included 62 patients treated with OPSCC T1-4N0-3M0 (7th edition, AJCC) in 2015-2020 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and in the Tashkent and Samarkand city branches. An immunohistochemical analysis was performed for p16INK4a, PD-L1, and p53 proteins. In the study, the correlation between predictors and HPV status was assessed by the Pearson coefficient, and their predictive potential was determined by the method of logistic regression.

Results. The most suitable predictors for establishing a positive HPV status in OPSCC are considered to be a relatively young age (up to 60 years) of patients, localization of the tumor in the palatine tonsils, negative expression of p53mutant, positive expression of p53wild regardless of intensity, low and medium levels (L and M) of PD-L1 expression, primary tumors on T1 and T2, early tumor stages according to the 8th edition of the TNM classification. Clinical demographic and molecular prognostic models based on these parameters have excellent predictive potential (AUC>0.9) and can be a reliable tool in the diagnosis of HPV+OPSCC ($p<0.001$).

Conclusion. Modern oncology certainly contributes to the effective assessment of toxicity, while facilitating the continuous evaluation of the effectiveness of ongoing therapy, which leads to more logical design of clinical trials than standard approaches. Therefore, it is very important to understand the impact of predictors with excellent predictive power on HPV+ patients when planning treatment and testing deintensification strategies.

Key words: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus status, PD-L1, p53, immunohistochemistry, predictor, correlation

For citation:

Polatova D.Sh., Madaminov A.Y., Kahharov A.J., Savkin A.V., Botiraliyeva G.K., Madaliev A.A. Reliability evaluation of predictors in human papilloma virus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2023;2(1):8–17. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1.001>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире возрастает заболеваемость плоскоклеточной карциномой ротоглотки (ПККР) из-за прогрессирующего распространения вируса папилломы человека (ВПЧ) [1]. ВПЧ ассоциированный ПККР (ВПЧ+ПККР) развивается в более молодой и здоровой популяции, чем неинфекционные виды ПККР, и многие пациенты излечиваются с 5-летней выживаемостью свыше 80% [2]. Поэтому, существует значительный исследовательский интерес к деинтенсификации лечения пациентов с ВПЧ+ПККР, с целью снижения токсичности [3]. Подобные испытания изучают более низкие дозы лучевой терапии, снижение или исключение химиотерапии, снижение доз адъювантной терапии после первичной операции и добавление иммунотерапии [4]. Стратегия деинтенсификации лечения осуществляется путем стратификации пациентов на группы риска на основе надежных и точных предикторов. Если не реализовать стратегию деинтенсификации лечения с помощью надежных предикторов, это может привести к ухудшению онкологических исходов у пациентов. Точная стратификация риска, позволяющая отличить пациентов низкого риска с

благоприятным прогнозом от высокого риска с прогрессирующим фенотипом, имеет решающее значение для их надлежащего клинического лечения. Хотя определения статуса ВПЧ, является основным диагностикой дилеммой при ПККР, но все-таки около 20-30% случаев при таком подходе невозможно определить рецидивирующего подтипа ВПЧ-ассоциированных опухолей. Идентификация аддитивных молекулярных предикторов может улучшить понимания о отличающих биологических особенностях опухолей, которые способствуют разработки новых комбинированных стратегий для конкретных клинических случаев. В связи с этим, целью нашего исследования является изучение экспрессии и прогностического значения белков запрограммируемой смерти лиганда-1 (Programmed death ligand-1, PD-L1) и опухолевого супрессора p53 у пациентов ПККР в зависимости от ВПЧ статуса. Аргументом выбора белки PD-L1 и p53 в исследовании является их конкурирующие участия в канцерогенной трансформации и дальнейшем прогрессирования ПККР.

МЕТОДЫ

В настоящем ретроспективном исследова-

нии были изучены шестьдесят два пациента с ПККР T1-4N0-3M0 (7-е издание Американского объединенного комитета по раку, AJCC) наблюдавшихся в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и в Ташкентском и Самаркандском городских филиалах с 2015 по 2020 год. Критерии включения в исследование являются следующие: гистологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома, опухоли располагающихся только в ротоглотке (небная миндалина, основание языка, мягкое небо, боковая стенка, задняя стенка), отсутствие отдаленных метастазов при установлении диагноза, пациенты получившихся противоопухолевую терапию, пациенты имеющих архивных гистологических материалов надлежащего качества требованиям иммуногистохимии и пациенты свыше 18 лет. Настоящее исследование было одобрено протокольным решением научного совета учреждения, поскольку архивный опухолевой материал использовался для иммуногистохимического анализа в соответствии с местными этическими требованиями. Всем ретроспективно собранным пациентам ($n=62$) был проведен ИГХ анализ на белки p16INK4a (косвенный маркер ВПЧ), PD-L1 и p53 в образцах опухолевой ткани фиксированные формалином и залитые парафином (ФФЗП).

В настоящем исследовании статус ВПЧ был установлен с помощью ИГХ анализа на белка p16INK4a, который интерпретировался в соответствии с рекомендациями Коллегии американских патологоанатомов [5]. В анализах ИГХ, для определения уровня экспрессии белка p16INK4a было использовано моноклональное антитело CINtec® Histology клон E6H4 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA), для PD-L1 моноклонального антитела клон SP263 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA) и для p53 моноклональное антитела клон Bp53-11 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA) на автоматическом иммуногистостейнере Ventana BenchMark в соответствии с инструкциями производителя (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA). Уровень экспрессии PD-L1 оценивали по доле положительно окрашенных опухолевых клеток (TPS, tumor proportion score), демонстрирующих частичное линейное или

полное круговое окрашивание мембраны. Результаты ИГХ PD-L1 оценивали как положительный, если окрашенных опухолевых клеток составляло $TPS \geq 1\%$. В соответствии со степенью интенсивности экспрессии PD-L1 были классифицированы как отрицательная 0-0,9% (PD-L1-N/negative), низкая TPS 1-9% (PD-L1-L), средняя TPS 10-29% (PD-L1-M), высокая TPS 30-49% (PD-L1-H) и очень высокая TPS $\geq 50\%$ (PD-L1-VH). Пороговым значением положительной экспрессии p53 был установлен $\geq 10\%$ ядерных окрашивания. В зависимости от степени интенсивности окрашивания мутантного типа белка p53 (p53mutant) была классифицировано на следующие: отрицательная 0-9% (p53mut-N/negative), низкая экспрессия 10-29% (p53mut-L), средняя 30-49% (p53mut-M), высокая 50-79% (p53mut-H) и очень высокая $\geq 80\%$ (p53mut-VH) и аналогично для дикого типа p53wild.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) под управлением пользовательской операционной системы Windows 10 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Мы использовали корреляция Пирсона (r -коэффициент Пирсона) для оценки взаимосвязи между экспрессии белков (PD-L1, p53), также наиболее значимыми клинично-демографическими факторами и ВПЧ статусом. При сравнительном анализе средних значений применялся t -критерий Стьюдента для выборок. В исследовании был использован метод Каплана-Мейера для сравнения общей выживаемости (ОВ) в зависимости от статуса ВПЧ и уровней экспрессии белков PD-L1 и p53 с применением логарифмического рангового критерия (Mantel-Cox). Отношения рисков (ОР) оценивали с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса для выявления независимых эффектов изучаемых факторов на выживаемость пациентов. Также, оценивали отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты общей группы были стратифицированы на две подгруппы по ВПЧ статусу с помощью ИГХ белка p16INK4a. Пациенты с ин-

тенсивным диффузным окрашиванием белка p16INK4a больше чем в 70% опухолевых клеток в образцах ФФЗП оценивались как ВПЧ-положительные (28/62, 45.2%), а остальные (34/62, 54.8%) оценены как ВПЧ отрицательные ПККР (ВПЧ–ПККР). Средняя продолжительность наблюдения пациентов составила 41.8 месяцев (2-107 месяцев). Из всех пациентов мужчины (35/62, 56.5%) составили больше чем женщин (27/62, 43.5%). Средний возраст пациентов в ВПЧ+ группе составил 47.3 года (межквартильный диапазон, МКД 24-77), что несколько моложе по сравнению с общей (53.8, МКД 24-79) и ВПЧ– группы (59.2, МКД 34-79, $p < 0.001$). В отличие от пациентов других групп у ВПЧ+ пациентов (26/62, 92.8%) опухоль локализовалась в небной миндалине и основании языке ($p < 0.001$). Что касается размера первичной опухоли, то в ВПЧ+ группе 50% случаи соответствовали начальным стадиям T1 и T2, а в общей (71%) и ВПЧ– группе (88.2%) наоборот диагностированы продвинутой стадии T3 и T4 ($p < 0.001$). В отношении символам N, между группами не было очевидная разница ($p = 0.747$). Группировка по стадиям (TNMv7, AJCC) имеет очень мрачную картину больше всего в ВПЧ– группе, поскольку 32 пациентов (94.1%) имеют продвинутой стадии (III+IV), по сравнению с ВПЧ+ (24, 85.7%) и общей группе (56, 90.3%, $p = 0.061$). Рестадирирование по классификации TNMv8 (AJCC, 2018) привело к увеличению доли ранних стадий (I+II) почти на 5 раза в общей группе (45.1%), а в ВПЧ+ группе на 6.5 раза (92.8%), к сожалению, без изменений в ВПЧ– группе ($p < 0.001$).

Результаты анализа ИГХ показало, что положительная экспрессия PD-L1 у пациентов общей группы (37/62, 59.7%) выявлена часто по сравнению отрицательной экспрессии (25/62, 40.3%). Белок p53mutant имеет незначительную отличающую активность, с тем, что положительная экспрессия выявлена у 28 (45.2%) пациентов, отрицательная – у 34 (54.8%). Частота экспрессии PD-L1 существенно не отличалась между ВПЧ группами ($p = 0.882$). В ВПЧ– группе p53mutant был положительным у 27 (79.4%) пациентов и отрицательным у 7 (20.6%), а в ВПЧ+ группе p53mutant идентифицирован как исключительном порядке, только в 1 случае (3.6%, $p < 0.001$). Положительная экспрессия p53wild выявлена только у 5 (8.1%)

пациентов в общей группе, а у остальных 57 (91.9%) выявлены негативные паттерны, все эти 5 пациентов относятся к ВПЧ+ группе, в ВПЧ–группе активность этого белка не идентифицирована ($p = 0.01$).

Распределение пациентов по уровням экспрессии PD-L1 в общей группе: 13 (21%) PD-L1-L, 6 (9.7%) PD-L1-M, 9 (14.5%) PD-L1-H, 9 (14.5%) PD-L1-VH и 25 (40.3%) PD-L1-N. У пациентов ВПЧ+ группы: 7 (25%) PD-L1-L, 5 (17.9%) PD-L1-M, 4 (14.3%) PD-L1-H, 1 (3.57%) PD-L1-VH и 11 (39.2%) PD-L1-N, против 6 (17.7%), 1 (2.9%), 5 (14.7%), 8 (23.6%) и 14 (41.1%) в ВПЧ–группе. В отношении степеней экспрессии p53mutant были распределены следующим порядке: 6 (9.7%) p53mut-L, 3 (4.8%) p53mut-M, 12 (19.4%) p53mut-H, 7 (11.3%) p53mut-VH и 34 (54.8%) p53mut-N. Отношение риска (OR) для PD-L1 в общей исследуемой группы составило $OR = 1.082$ (95% ДИ 0.390-3.002), в ВПЧ+ группе $OR = 0.958$ (95% ДИ 0.545-1.683) и в ВПЧ– группе $OR = 1.036$ (95% ДИ 0.656-1.636). Данная величина для p53mutant в общей исследуемой группы составила $OR = 0.010$ (95% ДИ 0.001-0.083), в ВПЧ– группе $OR = 0.214$ (95% ДИ 0.110-0.415), а в ВПЧ+ группе $OR = 22.235$ (95% ДИ 3.22-153.534). Соответственно, риск проявления белка p53wild в ВПЧ+ группе составил $OR = 0.404$ (95% ДИ 0.294-0.553).

Коэффициент корреляции Пирсона (r) использовался, чтобы оценить взаимосвязь между предикторами (клинико-демографические, молекулярные) и ВПЧ-статусом. По результатам оценки выявлено, что между статусом ВПЧ и PD-L1 практически не было значительной взаимосвязи ($r = 0.019$, $p = 0.882$), но с дифференциальной экспрессии имеется слабую отрицательную корреляцию ($r = -0.147$, $p = 0.254$). Между p53mutant и ВПЧ статусом была обнаружена очень сильная отрицательная корреляция с высокой статистической достоверности ($r = -0.758$, $p < 0.001$), а между p53wild умеренная положительная корреляция ($r = 0.326$, $p = 0.01$). Связь между статуса ВПЧ с табакокурением составила $r = -0.416$ ($p = 0,001$). Коэффициент слабой отрицательной корреляции был обнаружен между ВПЧ статус и алкоголем ($r = -0.286$, $p = 0.024$). Возраст имеет умеренную отрицательную корреляцию с ВПЧ-статусом ($r = -0.436$, $p < 0,001$).

На основании результатов изучения кор-

реляции ВПЧ-статуса с предикторами, также ОР их проявления в зависимости от ВПЧ статуса, нами предложена прогностическая модель с возможности определить характер клинического течения ПККР с использованием логистической регрессии ROC-кривые (Receiver operating characteristics). ROC-кривые продемонстрируют прогностических возможностей взаимосвязанных переменными с ВПЧ статусом на основе определения их чувствительности и специфичности. В исследовании переменные были разделены на две группы в зависимости от статуса ВПЧ: клиничко-демографические и молекулярные. С помощью логистической регрессии нам удалось оценить вероятности наступления конкретных предикторов у пациентов ВПЧ+ПККР. На рисунке 1а предоставлены ROC-кривые, свидетельствующие прогностической мощ-

ности отдельных клиничко-демографических переменных (возраст до 60 лет, тонзиллярные опухоли, T1+2, TNMv8 I+II) при установлении ВПЧ позитивности у пациентов ПККР. Низкий (L) и средний (M) уровень экспрессии PD-L1, отсутствие (N) экспрессии p53mutant, положительной экспрессии p53wild назависимо от уровня (GP), являются молекулярными предикторами прогностической возможности при диагностировании ВПЧ+ пациентов (рисунок 1б). Численные показатели площади под ROC-кривой (AUC, Area Under Curve) для обеих групп приведены на таблице 1а,б. Для оценки качества прогностической модели использована следующая экспертная шкала для значений AUC: 0.9-1.0 (отличное), 0.8-0.9 (очень хорошее), 0.7-0.8 (хорошее), 0.6-0.7 (среднее) и 0.5-0.6 (неудовлетворительное).

Если проанализировать таблицу 1а, то толь-

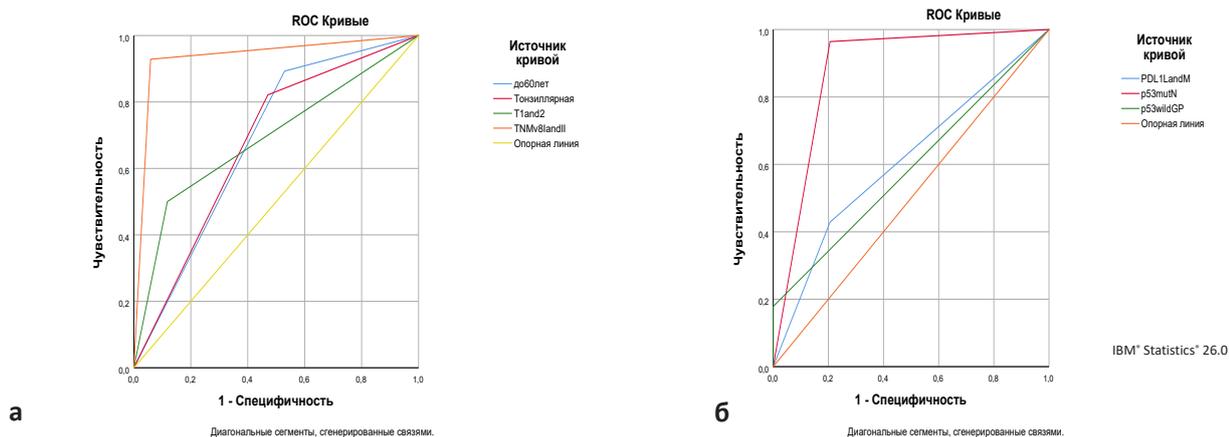


Рисунок 1. ROC-кривые для клиничко-демографических (а) и молекулярных (б) предикторов.

Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая з.ч. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
до60лет	,682	,068	,014	,548	,815
Тонзиллярная	,675	,069	,018	,541	,810
T1and2	,691	,070	,010	,555	,828
TNMv8IandII	,935	,037	,000	,863	1,000

Для переменной или переменных результата проверки : до60лет, Тонзиллярная, T1and2, TNMv8IandII есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.

- В соответствии с непараметрическим предположением
- Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотиче- ская знч. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
PDL1LandM	,611	,073	,134	,468	,75
p53mutN	,879	,047	,000	,787	,97
p53wildGP	,589	,074	,229	,444	,73

Для переменной или переменных результата проверки : PDL1LandM, p53mutN, p53wildGP есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.

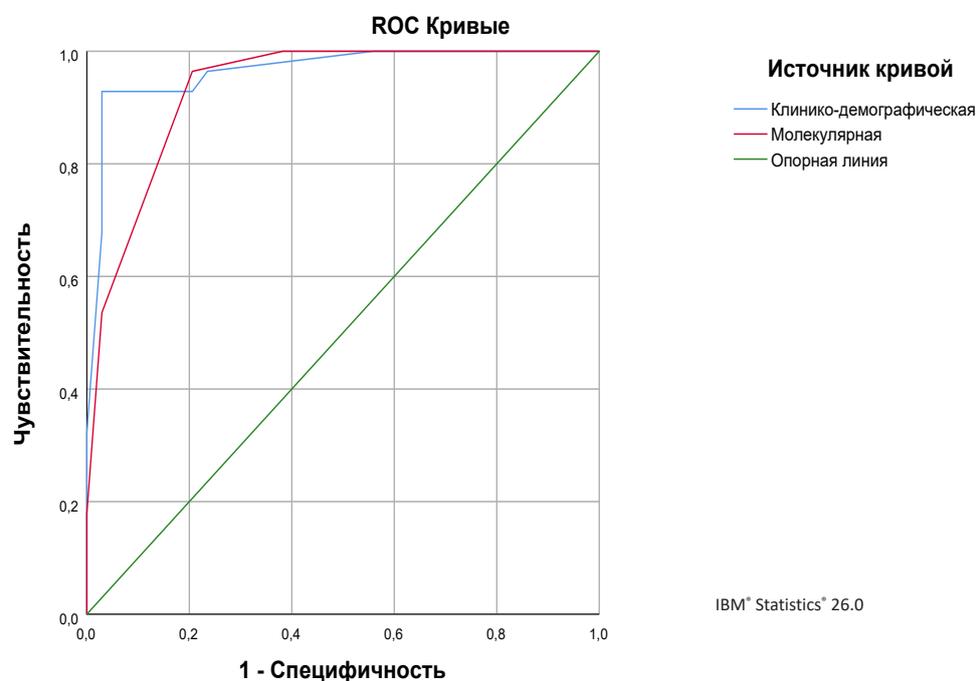
а. В соответствии с непараметрическим предположением

б. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Таблица 1. Значений AUC для клинико-демографических (а) и молекулярных (б) предикторов.

ко TNMv8 I+II считается единственным отличным предиктором (0.935 [95% ДИ 0.863-1.0], $p < 0.001$), а остальные переменные имеют всего лишь среднюю опцию со статистической значимостью ($p < 0.05$), но T1+2 очень близко к хорошему (0.691 [95% ДИ 0.555-0.828], $p = 0.01$). Что касается показателей AUC молекулярных предикторов, то отрицательной экспрессии

p53mutant преобладает очень хорошую прогностическую потенциал (0.879 [95% ДИ 0.787-0.971], $p < 0.001$) с высокой статистической достоверности. Из этих переменных были сформированы прогностический инструменты для удобства при практической реализации (рисунок 2).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 2. ROC-кривые прогностических моделей структурированные из клинико-демографических и молекулярных предикторов.

Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотиче- ская знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Клинико- демографическая	,965	,022	,000	,922	1,000
Молекулярная	,934	,030	,000	,875	,992

Для переменной или переменных результата проверки : Клинико-демографическая, Молекулярная есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.

a. В соответствии с непараметрическим предположением

b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Таблица 2. Значения AUC для прогностических моделей, структурированные из клинико-демографических и молекулярных предикторов.

Данные, представленные в таблице 2 показывают, что клинико-демографические (0.965 [95% ДИ 0.922-1.0], $p < 0.001$) и молекулярные (0.934 [95% ДИ 0.875-0.992], $p < 0.001$) модели являются мощными прогностическими инструментами с действительной статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирующая эпидемия и эволюционное изменение молекулярных механизмов жизненного цикла папилломавирусов, беспрецедентные изменений образа жизни человека, в свою очередь, может приводят к увеличению связанных с ним видов рака и их количества среди населения во всем мире. Большая часть ВПЧ+ ППКР возникает на небной миндалине и основании языка, которые очень богаты лимфоидной тканью. Первоначальная инфекция ВПЧ происходит в результате микроповреждений эпителиальной ткани или через естественные фенестры крипт миндалин, что позволяет частицам ВПЧ проникать в клетку базального слоя [6]. ВПЧ может вызвать инфекцию только внутри стволовых клеток базального слоя плоского эпителия, потому что он полагается на клетки-хозяина с высокой репликационной активности для амплификации генома [7]. ВПЧ в отличие от более крупных ДНК-вирусов, таких как аденовирусы, герпесвирусы и поксвирусы, не кодируют автономный комплекс саморепликации, и они реплицируется и собираются

исключительно в ядре клетки и используют для этого полимеразы хозяина [8]. Вирусные белки E6 и E7 являются основными драйверами, ответственными за инициирование и прогрессирование ППКР за счет стимуляции пролиферации клеток, выживания клеток, ингибирование клеточного апоптоза и модуляции дифференцировки кератиноцитов [9]. Белок E7 связывается с белком ретинобластомы (Rb), и вызывает быструю протеосомную деградацию. Таким образом, E7 постоянно активирует ген E2F, что приводит к быстрому и постоянному переходу клетки в S-фазу [10]. Устойчивая потеря белка Rb приводит к стабилизации супрессора опухоли p53, который может привести к остановке клеточного цикла и апоптозу. Чтобы противодействовать этому, белки E6 используют механизмы, чтобы препятствовать онкосупрессорной функции p53, одним из них является образование тримерного комплекса E6-E6AP (E6-associated protein) — p53, который приводит к деградации p53 через убиквитин-зависимую протеолитическую систему. При этом p53 поддерживается на низком уровне, и инфицированные клетки могут избежать апоптоза и остановки клеточного цикла.

Клетки адаптивного иммунитета, особенно Т-лимфоциты играют важную роль при уничтожении ВПЧ инфицированных раковых клеток [11]. Chaogqi Liu с авторами сообщили, что онкобелок E7 может усиливать уровень экспрессию PD-L1, чтобы препятствовать им-

мунитету против рака за счет понижением размножению моноклеарных клеток периферической крови и функцию цитотоксических Т-лимфоцитов [12]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что экспрессия и функциональная активность PD-L1 важна для уклонения от защитных механизмов иммунного надзора и прогрессирования ВПЧ+ПКСР [13, 14].

Таким образом, белки p53 и PD-L1 считаются центральными молекулами в развитии ВПЧ+ПКСР, и их изучение у конкретных больных позволяет более масштабно изучить биологические особенности заболевания. Позитивность к ВПЧ статуса не всегда является надежным предиктором при стратификации риска для снижения объема лечения у пациентов ПКСР. Поэтому, чтобы улучшить качества репертуара прогностических предикторов, необходимо идентифицировать дополнительных указателей канонически взаимосвязанным с патогенезом ВПЧ+ПКСР. Однако, высокая чувствительность к лечению и улучшенная выживаемость многих пациентов с ВПЧ+ПКСР, безусловно, что может стать хорошим поводом для игнорирования реальной ситуации.

По отчетам других исследований подтверждено, что ВПЧ+ПКСР у мужчин встречается в 3-5 раз чаще, чем у женщин. В нашем исследовании была обнаружена небольшая разница между мужчинами и женщинами (1,3:1). Средний возраст ВПЧ-позитивных пациентов намного моложе, чем в других группах. Результаты анализов показало, что общая экспрессия белка PD-L1 не коррелируется с статусом ВПЧ, но PD-L1-L и PD-L1-M в основном было обнаружены в ВПЧ+ группе, в PD-L1-H и PD-L1-VH в ВПЧ- группе. Во всех случаях наблюдалась отрицательная корреляция между белком p53mutant и статусом ВПЧ, которые оценивались как противодействующими факторами. Хотя белок p53wild выявлен у небольшого числа пациентов, он показывает положительную корреляцию со статусом ВПЧ. Ранние стадии опухоли и тонзиллярной локализации в основном наблюдались у ВПЧ+ пациентов по сравнению с ВПЧ-. Таким образом, наиболее корректными предикторами для установления положительного ВПЧ статуса при ПКСР считаются относительно

молодой возраст (до 60 лет) пациентов, локализация опухоли в основном небной миндалине, отрицательная экспрессия p53mutant, положительная экспрессия p53wild независимо от интенсивности, низкие и средние уровни (L и M) экспрессии PD-L1, первичные опухоли на T1 и T2, ранние стадии опухоли по 8-изданию TNM классификации. Здесь необходимо подчеркнуть, что рестадирование по классификации TNMv8 (AJCC, 2018) привело к увеличению доли ранних стадий (I+II) почти на 5 раза в общей группе и в ВПЧ+ группе на 6.5 раза, к сожалению, без изменений в ВПЧ- группе ($p < 0.001$). Клинико-демографические и молекулярные прогностические модели, созданные на основе этих параметров, обладают отличным прогностическим потенциалом ($AUC > 0.9$) и могут быть надежным инструментом в диагностике ВПЧ+ПКСР ($p < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если рассматривать проблему с проницательным взглядом, то рак, связанный с вирусными инфекциями, можно предотвратить. Важно понимать влияние предикторов с отличной прогностической возможности на ВПЧ+ пациенты при планировании лечения и испытания стратегий по деинтенсификации. Платформа современной онкологии, безусловно, способствует эффективной оценке токсичности, одновременно облегчая непрерывную оценку эффективности проводимой терапии, что приводит к более логичным схемам клинических испытаний, чем стандартные подходы. Это подчеркивает острую потребность в новых возможностях для контроля над инфекционно-опосредованными раками и постоянную необходимость комплексного молекулярного тестирования, которое продолжает улучшаться по мере того, как мы развиваем наше понимание этих сложных путей. Однако, не следует кардинально полагаться на приведенную здесь информацию, так как для предоставления более точных и полных выводов необходимы более масштабные исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал *"Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия"* сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 22.11.2022 г.

Принята к публикации 25.12.2022 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of *"Integrative dentistry and maxillofacial surgery"* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 22.11.2022

Accepted for publication on 25.12.2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):866-875. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01961>
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
- Chera BS, Amdur RJ. Current Status and Future Directions of Treatment Deintensification in Human Papilloma Virus-associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(1):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.08.001>
- Ling DC, Bakkenist CJ, Ferris RL, Clump DA. Role of Immunotherapy in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2018;28(1):12-16. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.08.009>
- Lewis JS, Jr., Beadle B, Bishop JA, 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. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>
- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Apr-Jun;772:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002>
- Cosper PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV Mediated Carcinogenesis and Tumor Progression. *Semin Radiat Oncol.* 2021 Oct;31(4):265-273. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2021.02.006>
- Sanjuán R, Pereira-Gómez M, Risso J, Chapter 3 - Genome Instability in DNA Viruses, Genome Stability, From Virus to Human Application. Academic Press. 2016, Pages 37-47, ISBN 9780128033098. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803309-8.00003-3>

9. Vande Pol SB, Klingelutz AJ. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology*. 2013;445(1-2):115-137. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.026>
10. Kono T, Laimins L. Genomic Instability and DNA Damage Repair Pathways Induced by Human Papillomaviruses. *Viruses*. 2021; 13(9):1821. <https://doi.org/10.3390/v13091821>
11. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:21-33. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.023>
12. Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol Med Rep*. 2017;15(3):1063-1070. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6102>
13. Hong AM, Ferguson P, Dodds T, et al. Significant association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognostic impact in oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2019;92:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.03.012>
14. Salmaninejad A, Khoramshahi V, Azani A, et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics*. 2018 Feb;70(2):73-86. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1015-5>