

ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ РОТОГЛОТКИ

Д. Ш. Полатова^{1,2}, А. Ю. Мадаминов², К. Э. Шомуродов², Д. А. Ибрагимова²,
А. И. Нуржабов², Н. К. Асамеддинов², Л. А. Ахмадбоев²

¹Республиканский центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии,
Узбекистан, Ташкент

²Ташкентский государственный стоматологический институт,
Узбекистан, Ташкент

Аннотация

Цель исследования – изучить взаимосвязи плоскоклеточной карциномы ротоглотки с клинически диагностированными потенциально злокачественными заболеваниями полости рта.

Методы. В исследовании включены 62 пациента с ПККР T1-4N0-3M0, проходившие лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его Ташкентском городском, Самаркандской областной филиалах в период с 2015 г. по 2020 г. С помощью иммуногистохимии исследовали экспрессию белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53^{W/M} (W – дикий тип; M – мутантный тип) в опухолевых образцах, фиксированных формалином и залитых в парафин. У этих пациентов оценивали естественное течение клинически диагностированных ПЗЗПР и их корреляция по Пирсону с молекулярными маркерами.

Результаты. У 9,7 % (6 / 62) пациентов выявлены ПЗЗПР, а у 14,5 % (9 / 62) выявлены папилломы полости рта. Все паттерны ПЗЗПР относятся к группе ВПЧ-отрицательных, а папилломы – к ВПЧ-положительной группе ($p < 0,001$). ПЗЗПР имеют слабую положительную корреляцию с PD-L1 ($p = 0,719$), умеренную положительную с p53^M ($p = 0,251$), умеренную положительную с мужским полом ($p = 0,023$) и слабую положительную корреляцию с возрастом ($p = 0,796$). Папиллома имеет сильную положительную корреляцию с положительным ВПЧ-статусом ($p < 0,001$), умеренную положительную корреляцию с p53^W ($p = 0,002$) и слабую положительную корреляцию с мужским полом ($p = 0,512$).

Заключение. Оценка экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M в тканях потенциально злокачественных заболеваний полости рта или клинически нормальной слизистой оболочке полости рта может быть полезным каркасом для формирования риска развития плоскоклеточной карциномы ротоглотки.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, потенциально злокачественные заболеваний полости рта, p16^{INK4a}, PD-L1, p53.

Введение

Хотя употребление алкоголя и курение табака справедливо признаны основными факторами риска развития плоскоклеточной карциномы ротоглотки (далее – ПККР), вклад здоровья полости рта и персистенции вируса папилломы человека (далее – ВПЧ) в последние годы становится все более важной. В настоящее время ряд крупных онкологиче-

ских организаций и исследовательских групп пришли к выводу, что предраковых поражений в небной миндалине нет или невозможно диагностировать, объясняя это уникальным гистологическим строением базальной мембраны лимфоэпителия, которая является пористой [1]. В этом контексте существует острая необходимость выявления признаков, свидетельствующих о будущем прогрессиру-

вании заболевания, в дополнение к персистенции ВПЧ при оценке риска ПККР. Несмотря на то, что ротоглотка и полость рта расположены практически в одном анатомическом компартменте, многое неизвестно о взаимосвязи поражения полости рта и прогрессирования ПККР. Беспрецедентные исследования подтверждали, что сегодня ВПЧ является наиболее распространенным фактором риска ПККР, однако участие ВПЧ в развитии плоскоклеточной карциномы полости рта (далее – ПККР) относительно невелико и находится в диапазоне 2-10 % [2]. Однако многие ученые утверждают, что ПККР этиологически связан с различными поражениями полости рта. При этом вариабельность проявления поражений полости рта всегда была большим препятствием при принятии клинических решений. ВОЗ объединила термины «поражения» и «состояние», чтобы обозначить все клинические проявления, которые несут риск развития ПККР, как «потенциально злокачественные заболевания полости рта» (далее – ПЗЗПР) [3]. ПЗЗПР определяются как «любые аномалии слизистой оболочки полости рта, которые связаны со статистически повышенным риском развития ПККР» [4]. При первичной диагностике ПККР помимо оценки статуса ВПЧ необходимо учитывать состояние полости рта и естественное течение ПЗЗПР. Помимо того, что полость рта является воротами для различных канцерогенов, необходимых для развития ПККР, любое повреждение слизистой оболочки полости рта может вызвать реципрокные изменения в лимфоэпителиальных клетках ротоглотки, поддерживающие аномальную пролиферацию.

ПЗЗПР является довольно распространенным заболеванием, но в настоящее время точных клинических, гистологических или молекулярных предикторов злокачественной трансформации не существует. Следует отметить, что развитие карциномы может происходить не только в поврежденных тканях ПЗЗПР, но и в других местах полости рта, даже в ротоглотке. Это согласуется с концепцией «изменения поля», согласно которой внешне нормальная слизистая оболочка может содержать значительные молекулярные

абберации, которые увеличивают вероятность инициации карциномы [5; 6].

Большая часть исследований, посвященных ПЗЗПР, позиционируется в формировании фундаментальных механизмов происхождения ПККР, однако о взаимосвязи между ПККР многое доподлинно не известно. Следовательно, специфическое распознавание ПЗЗПР у пациентов ПККР может предоставить новые предикторы, имеющие значение для раннего выявления и дальнейшей оценки клинических исходов заболевания.

Цель исследования – изучить взаимосвязи плоскоклеточной карциномы ротоглотки с клинически диагностированными потенциально злокачественными заболеваниями полости рта.

Методы и материалы

Исследование проводилось в ретроспективном формате с использованием проспективного иммуногистохимического (далее – ИГХ) анализа гистологических образцов опухоли ротоглотки у пациентов ПККР. Были обработаны данные 62 пациентов с ПККР T1-4N0-3M0 (7-е издание Американского объединенного комитета по раку, AJCC), проходившие стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его Ташкентском городском, Самаркандской областной филиалах в период с 2015 г. по 2020 г. Соответственно, методом ИГХ исследовали экспрессию белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53^{W/M} (W – дикий тип; M – мутантный тип) в образцах опухолей, фиксированных формалином и залитых в парафин (молекулярный панель: p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M). В нашем исследовании ИГХ p16^{INK4a} был единственным релевантным инструментом для установления ВПЧ статуса у пациентов ПККР. p16^{INK4a} интерпретированы в соответствии с рекомендациями CAP (College of American Pathologists) и считался положительным, если ≥ 70 % опухолевых клеток демонстрировали сильные и диффузные ядерного и цитоплазматического окрашивания [7]. В данной статье мы не будем подробно останавливаться на результатах оценки экспрессии белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53, поскольку селективно концентрируемся на течении кли-

нически диагностированных ПЗЗПР и их корреляции с молекулярными маркерами.

Клинически диагностированные поражения полости рта разделены согласно

классификации ВОЗ опухолей головы и шеи (WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9. Edited by El-Naggar AK, Chan JKS, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ) (таблица 1).

Таблица 1. Классификации опухоли полости рта и ротоглотки

Эпителиальные опухоли полости рта и подвижного языка	
Злокачественные опухоли поверхностного эпителия	Плоскоклеточная карцинома
Потенциально злокачественные заболевания полости рта и дисплазия эпителия полости рта	Потенциально злокачественные заболевания полости рта
	Дисплазия эпителия полости рта
	Пролиферативная веррукозная лейкоплакия
Папилломы	Плоскоклеточная папиллома
	Остроконечная кондилома
	Обыкновенная бородавка
	Мультифокальная эпителиальная гиперплазия
Опухоли ротоглотки	
Плоскоклеточная карцинома	Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-позитив
	Плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-негатив

Источник: [8]

Согласно этой классификации выделяют пролиферативную веррукозную лейкоплакию ввиду ее высокого трансформационного характера, тогда как к банальной ПЗЗПР относятся эритроплакия, обычная лейкоплакия и др. (не показано в таблице). Дисплазия эпителия полости рта (далее – oral epithelial dysplasia, OED) отмечена как промежуточный процесс, определяющий потенциал злокачественности различных предраковых предшественников в развитии ПККР.

Несмотря на то, что данное исследование проводилось ретроспективно, мы попытались изучить распространенность клинически диагностированных ПЗЗПР у пациентов ПККР. В этом плане, мы провели анализ архивных медицинских записей и фотоданных пациентов периода до проведения лечения у пациентов ПККР. Практически у всех доступных пациентов при первичном диагностическом осмотре перед началом лечения подозрительные белые пятна/бляшки в полости рта, расценивались как лейкоплакия, когда нет признаков хронического травматического раздражения.

Статистический анализ выполнен с использованием компьютерной программы для

статистической обработки данных IBM SPSS Statistics version 26 под управлением пользовательской операционной системы Windows 10. Взаимосвязь между экспрессией p16^{INK4a}, PD-L1, p53 и клинко-демографическими переменными, определяемыми ПЗЗПР, оценивали с использованием корреляционного анализа Пирсона (r-коэффициент Пирсона). Статистические тесты были двусторонними, и значения *p* менее 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты

Повышенная экспрессия p16^{INK4a} ($\geq 70\%$), являющейся косвенного маркера позитивности ВПЧ, была идентифицирована у 45,2 % (28/62) пациентов, которые относились к ВПЧ-положительной группе, тогда как остальные 54,8 % (34 / 62) пациентов были включены в ВПЧ-отрицательную группу. По статистическим данным, представленным в таблице 2, средний возраст пациентов ВПЧ-положительной группы составил 47,3 года (95 % ДИ 42,1-52,4; СО = 13,3), что несколько ниже среднего возраста пациентов ВПЧ-отрицательной группы (59,2 года; 95 % ДИ 55,1-63,3; СО = 11,7) и пациентов общей исследуемой группы ($p < 0,001$).

Таблица 2. Распределение пациентов по группам связанные с возрастными показателями.

Группа	Частота (%)	Средний возраст (95 % ДИ*)	СО	Минимум	Максимум
ВПЧ-положительная	28 (45,2)	47,3 (42,1-52,4)	13,3	24	77
ВПЧ-отрицательная	34 (54,8)	59,2 (55,1-63,3)	11,7	34	79
Общая	62 (100,0)	53,8 (50,3-57,2)	13,7	24	79

Примечание: *95 % доверительный интервал; стандартное отклонение

Источник: составлено авторами

В настоящем исследовании выявлено сочетание ПККР с папилломой полости рта и ПЗЗПР, но синхронного возникновения с ПККР не выявлено. Результаты исследования показывают, что папилломы чаще встречаются у пациентов с ВПЧ-положительными ПККР (далее – ВПЧ + ПККР), а ПЗЗПР – у пациентов с ВПЧ-отрицательными ПККР (далее – ВПЧ – ПККР). Лейкоплакия являлась наиболее распространенным ПЗЗПР, чаще встречалась у мужчин, чем у женщин, и обычно наблюдалась у пациентов старше 40 лет. Несмотря на то, что ВПЧ + ПККР ассоциируется с генотипами ВПЧ высокого риска (в основном 16, затем 18), зарегистрировано несколько случаев появления папиллом в полости рта у этих пациентов. Хотя

ВПЧ низкого риска практически не способствует развития карциномы, папилломы могут указывать на иммунологическую или поведенческую предрасположенность к канцерогенным вирусам у этих пациентов. Кроме того, типы ВПЧ высокого риска также могут распространяться в средах, где присутствуют типы ВПЧ низкого риска.

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, у 9,7 % (6 / 62) выявлены ПЗЗПР, у 14,5 % (9 / 62) выявлены папилломы, из них только у одного пациента была обнаружена папиллома в ротоглотке. Все случаи выявления ПЗЗПР относятся к группе ВПЧ-отрицательных, а папилломы - к ВПЧ-положительной группе ($p < 0,001$), соответственно (рисунок 1).

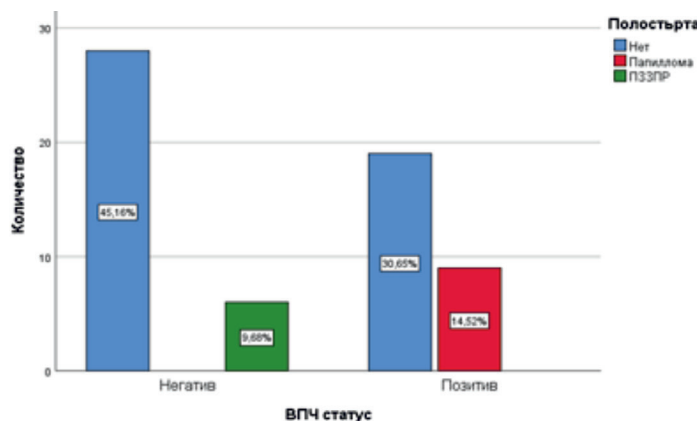


Рисунок 1. Распределение поражений полости рта в зависимости от статуса ВПЧ

Источник: составлено авторами

Также по методу Пирсона проанализировано взаимосвязи поражений полости рта с молекулярно-биологическими маркерами и основными клинико-демографическими факторами у пациентов ПККР. Согласно данного анализа, папиллома имеет сильную положительную корреляцию с положительным ВПЧ – статусом ($p < 0,001$), умеренную положительную корреляцию с диким типом p53^w ($p = 0,002$) и слабую

положительную корреляцию с мужским полом ($p = 0,512$). Далее с остальными показателями наблюдается умеренная и слабая отрицательная корреляция. В продолжение анализа следует отметить, что ПЗЗПР имеют слабую положительную корреляцию с белком PD-L1 ($p = 0,719$), умеренную положительную с мутантным типом p53^M ($p = 0,251$), умеренную положительную с мужским полом ($p = 0,023$) и слабую положитель-

ную корреляцию с возрастом ($p = 0,796$). Существует слабая отрицательная корреляция между папилломой и ПЗЗПР, соответственно ($r = -0,135$; $p = 0,296$; рисунок 2).

В целом было обнаружено, что папилломы имеют взаимно усиливающую связь с высокой экспрессией p16^{INK4a} (положительный ВПЧ статус), наличием белка p53^W и мужским полом. ПЗЗПР демонстрируют положительную корреляцию с PD-L1 и p53^M, мужским полом и

возрастом. Между папилломой и ПЗЗПР наблюдается слабая отрицательная корреляция.

Тот факт, что группа пациентов с ВПЧ + ПККР имела меньше прежних диагнозов категории изменение состояние (МКБ-10: K00-K14) и меньше поражений слизистой оболочки полости рта, зарегистрированных во время диагностики. Наша гипотеза заключалась в том, что пациенты с ВПЧ + ПККР будут иметь относительно лучшее состояние здоровья полости рта (рисунок 3).

		Корреляции								
		ВПЧ статус	PD-L1	p53mut	p53wild	Мужчина	Женщина	Возраст	Папиллома	ПЗЗПР
ВПЧ статус	Корреляция Пирсона	1	,019	-,758**	,326**	,013	-,013	-,436**	,454**	-,297*
	Знач. (двухсторонняя)		,882	,000	,010	,922	,922	,000	,000	,019
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
PD-L1	Корреляция Пирсона	,019	1	,019	,123	,140	-,140	-,147	-,035	,047
	Знач. (двухсторонняя)	,882		,882	,342	,277	,277	,255	,789	,719
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
p53mut	Корреляция Пирсона	-,758**	,019	1	-,269*	,078	-,078	,311*	-,374**	,251*
	Знач. (двухсторонняя)	,000	,882		,035	,547	,547	,014	,003	,049
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
p53wild	Корреляция Пирсона	,326**	,123	-,269*	1	,021	-,021	-,309*	,382**	-,097
	Знач. (двухсторонняя)	,010	,342	,035		,870	,870	,015	,002	,454
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Мужчина	Корреляция Пирсона	,013	,140	,078	,021	1	-,1000**	,103	,085	,287*
	Знач. (двухсторонняя)	,922	,277	,547	,870		,000	,427	,512	,023
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Женщина	Корреляция Пирсона	-,013	-,140	-,078	-,021	-,1000**	1	-,103	-,085	-,287*
	Знач. (двухсторонняя)	,922	,277	,547	,870	,000		,427	,512	,023
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Возраст	Корреляция Пирсона	-,436**	-,147	,311*	-,309*	,103	-,103	1	-,327**	,034
	Знач. (двухсторонняя)	,000	,255	,014	,015	,427	,427		,010	,796
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
Папиллома	Корреляция Пирсона	,454**	-,035	-,374**	,382**	,085	-,085	-,327**	1	-,135
	Знач. (двухсторонняя)	,000	,789	,003	,002	,512	,512	,010		,296
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62
ПЗЗПР	Корреляция Пирсона	-,297*	,047	,251*	-,097	,287*	-,287*	,034	-,135	1
	Знач. (двухсторонняя)	,019	,719	,049	,454	,023	,023	,796	,296	
	N	62	62	62	62	62	62	62	62	62

** Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Рисунок 2. Корреляция по Пирсону ПЗЗПР и папилломы с молекулярно-биологическими маркерами и основными клиничко-демографическими факторами у пациентов ПККР

Источник: составлено авторами

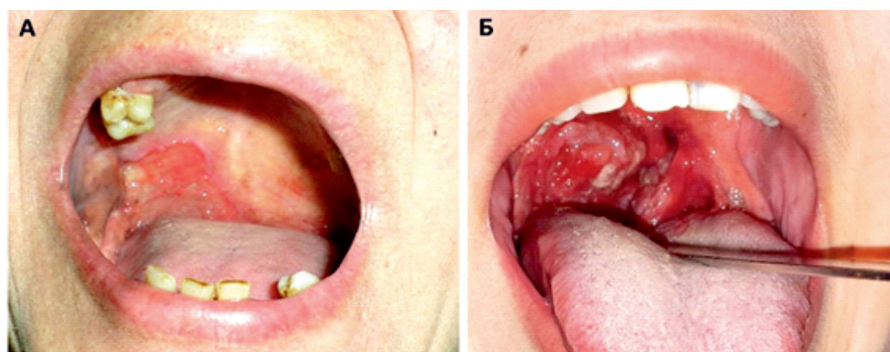


Рисунок 3. А. ВПЧ – ПККР: возраст пациента старше 60 лет, плохое состояние полости рта, имеет вредные привычки; Б. ВПЧ + ПККР: возраст пациента младше 60 лет, относительно хорошее состояние полости рта, не имеет вредные привычки.

Источник: составлено авторами

Наличие большого количества пораженных слизистой полости рта у пациентов с ВПЧ – ПКР может быть связано с относительно более высокой частотой курения, злоупотребления алкоголем и сопутствующими заболеваниями. Большинство пациентов с плохим здоровьем полости рта составляли мужчины с вредными привычками, которые не посещали стоматолога и не проходили осмотр полости рта в течение последних 24 месяцев. Кроме того, ВПЧ-отрицательный статус был связан с более высо-

кой распространенностью вредных привычек и поздней диагностикой с большим размером опухоли, что указывает на то, что пациенты не проходили регулярные стоматологические осмотры. Аналогичным образом, курение сигарет (32,3 %) и употребление алкоголя (19,4 %) были наиболее распространены среди ВПЧ-отрицательных пациентов. В ВПЧ-положительной группе количество пациентов с вредными привычками было несколько меньше, из них 8,1 % курили сигареты, 4,9 % употребляли алкоголь (рисунок 4).

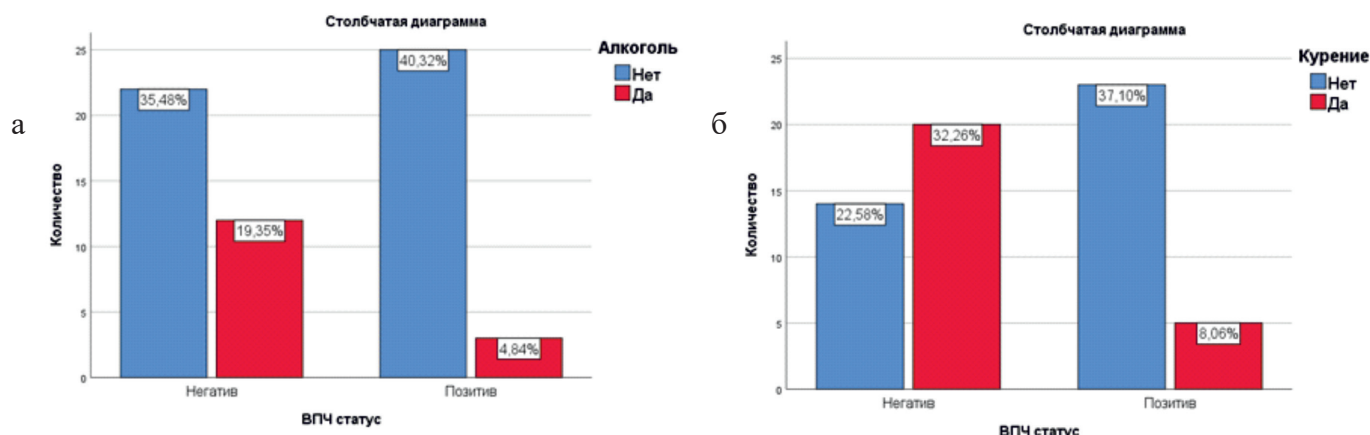


Рисунок 4. Распределение пациентов по ВПЧ статусу в зависимости от наличия курения (а) и употребления алкоголя (б).

Источник: составлено авторами

Клиническое течение и прогноз ПКР могут зависеть от нескольких факторов, таких как продолжительность инфекции ВПЧ, гормональный и иммунный статус пациента, молекулярный профиль опухоли, здоровье полости рта,

а также определенные социальные привычки и наличие сопутствующих заболеваний. В этом плане изучена частота встречаемости отвлекающих факторов у пациентов ПКР в зависимости от статуса ВПЧ (Таблица 3).

Таблица 3. Частота встречаемости отвлекающих факторов у пациентов ПКР в зависимости от статуса ВПЧ

Признаки	ВПЧ «+» ПКР	ВПЧ «-» ПКР
Стоматологическое состояние	Хорошее	Плохое
Папилломы	Часто	Редко
ПЗЗПР	Редко	Часто
Локализация опухоли в ротоглотке	Небные миндалины, основание языка,	Во всех частях
Этиологический фактор	ВПЧ генотип 16	Курение, алкоголь и неизвестные
Возраст	20-60	40-80
Пол	> 60 % мужчины	Мужчины, женщины
Курение	Нет или редко	Часто
Алкоголь	Нет или редко	Часто
Продолжительность предъявления стоматологических признаков	Длинная	Короткая
Гиперсаливация	Редко	Часто

Посещаемость к стоматологу	Регулярная	Нерегулярная
Боль	Нет	Да
Функция полости рта	Не нарушена	Нарушена
Клиническое течение	Неясное	Ясное
Гиперэкспрессия p16 ^{INK4a}	Да	Нет
Мутация генов онкосупрессора (TP53, CDKN2A)	Не характерна	Характерна
Иммунотолерантная микросреда опухоли	Редко	Часто
Оральная инфекция ВПЧ	Характерна	Не характерна
Получение полной дозы вакцинации против ВПЧ (возраст 9–26 лет)	Снижает риск развития заболевания	Не связано
Поздняя диагностика	Редко	Часто
Прогноз	Хороший	Плохой
Общее состояние пациента (ECOG)	< 2 балл	> 2 балл
Иммунный статус	Низкий	Не имеет существенной связи

Источник: составлено авторами

Обсуждение

Потрясающие совершенствования в технологиях молекулярной и системной биологии в сочетании с мощными новыми подходами к обработке огромных массивов данных подняли медицинскую онкологию на новую высоту. Тем не менее, стратегия ранней диагностики и скрининга злокачественных опухолей включает в себя выявление и устранение их предшественников как важный неотъемлемый компонент. В этом спектре выявление предраковых заболеваний, приводящих к ПККР, остается сегодня одной из главных проблем. Трудности и проблемы скрининга ПККР связаны с отсутствием предшествующих поражений и длительным латентным периодом между воздействием ВПЧ и началом заболевания [9–11]. Благодаря своей интерационной способности полость рта всегда потенциально может захватывать различные биологические и химические канцерогены. Тем не менее, ротоглотка представляет собой спейсерную и выходящую часть полости рта, которая благодаря своей кооперационной сдерживающей функции предотвращает дальнейшее перемещение канцерогенов по желудочно-кишечному тракту и даже дыхательным путям. Таким образом, слизистые оболочки полости рта и ротоглотки всегда подвергаются воздействию различных канцерогенных факторов (в том числе ВПЧ-инфекции), что, несомненно, приводит к развитию предраковых поражений, даже злока-

чественных опухолей, если вовремя не принять необходимые меры. Соответственно, каждое потенциально злокачественное поражение, возникающее в полости рта, может играть важную роль в инициации не только ПККР, но и ПККР.

В настоящее время прогнозирование риска трансформации ПЗЗПР остается серьезной проблемой в клинической практике, а это, в свою очередь, снижает шансы раннего выявления этиологически связанных злокачественных опухолей. Ни один из изучаемых биомаркеров, кроме оральной эпителиальной дисплазии, не используется в рутинной клинической практике нигде в мире для прогнозирования риска трансформации субпопуляции клеток ПЗЗПР. Несмотря на внедрение инновационных подходов в молекулярной онкологии, изучение ОЕД при ПЗЗПР является одним из основных приоритетов. ОЕД имеет прогностическую ценность при стратификации риска трансформации, поскольку более высокие уровни дисплазии имеют значительно более высокую частоту развития ПККР (OEDI [слабая] < OEDII [средняя] < OEDIII [тяжелая]). Но, к сожалению, это понятие применимо только к ПККР. Следовательно, какая связь между ПЗЗПР и ПККР, которая неизвестна большинству исследователей. На что следует обратить внимание помимо оральной ВПЧ-инфекции для прогностической оценки риска развития и раннего выявления ПККР. Действительно, адаптивный им-

мунитет организма способен бороться со многими патогенными инфекциями, в связи с этим одним из перспективных методов оценки групп высокого риска является серологическое исследование сывороточных антител к белкам ВПЧ 16 (Е6 / 7) [12]. Такой подход может позволить выявить лиц, входящих в группу риска, до прогрессирования заболевания. Хотя эти антитела отражают кумулятивное воздействие ВПЧ 16 на организм и не являются специфичными для анатомической локализации. Все методы визуализации слизистой оболочки и мазок на цитологическое исследование имеют ограничения в скрининге ПККР, поскольку многие опухоли возникают в глубине крипт миндалин и поэтому плохо видны при оценке поверхности [13; 14]. С этой точки зрения критически важно изучение различных типов поражений, встречающихся в полости рта, не только при оценке риска развития ПККР, но и в отношении ПККР.

Исходя из существующей проблемы и естественности, в ходе исследования была изучена взаимосвязь ПЗЗПР, стоматологического статуса полости рта с молекулярно-биологическими и клиническими характеристиками ПККР. Ограниченное количество пациентов и частота выявленных поражений полости рта могут снизить статистическую надежность результатов данного исследования, но на основании этих скромных результатов мы попытались импровизировать связь между ПККР и поражениями полости рта. Было обнаружено, что ВПЧ-отрицательный статус связан с плохим стоматологическим статусом, вредными привычками и поздней диагностикой заболевания, что указывает на то, что пациенты не проходили регулярные стоматологические осмотры. Кроме того, у 17,7 % (6 / 34) пациентов группы ВПЧ– ПККР были клинически диагностированы ПЗЗПР. Хотя пациенты с ВПЧ+ПККР имели относительно хороший стоматологический статус, у 32,2 % (9/28) пациентов были обнаружены папилломы в полости рта и ротоглотки. Корреляционный анализ Пирсона показал, что папилломы положительно коррелируют с повышенной экспрессией p16^{INK4a} ($p < 0,001$), белком p53^W ($p = 0,002$) и мужским полом ($p = 0,512$). ПЗЗПР показал слабую положительную корреляцию с PD-L1 ($p = 0,719$) и белком p53^M ($p = 0,251$), мужским полом ($p = 0,023$) и возрастом ($p = 0,796$). Судя

по всему, наличие ПЗЗПР в полости рта свидетельствует о пропорционально более высоком уровне воздействия химических канцерогенов или их сочетания с другими типами факторов риска, однако возникновение карциному происходит в наиболее благоприятной зоне со ослабленной молекулярной и иммунологической защитой. Конечно молекулярные предраковые aberrации полости рта трудно зафиксировать *de novo* или *in situ*, так как эти молекулярные изменения могут возникнуть в любом месте клинически нормальной слизистой оболочки полости рта или ротоглотки, помимо участков ПЗЗПР. Основная суть данного исследования заключается в том, что оценка экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M в тканях ПЗЗПР или клинически нормальной слизистой оболочке полости рта может быть полезным каркасом для формирования риска развития ПККР и ПККРП. Потому что эти белки, в зависимости от уровня экспрессии, информируют о содержании системы контроля регуляции клеточного цикла и стабильности генома, активации пути апоптоза в противоопухолевых иммунных клетках. Кроме того, результаты исследований, связанных с изучением прогностической роли экспрессии этих белков у больных ПККР, и выводы изучения корреляции их экспрессии с ПЗЗПР могут стать толчком к лучшему пониманию этого вопроса.

Выводы

В настоящее время многие исследования утверждают, что прогностическая оценка риска развития ПККР и ПККРП является стратегией единого формата. Регулярная стоматологическая проверка дает возможность динамической оценки стоматологического статуса, выявления и устранения модифицирующих факторов риска и предраковых заболеваний и подтверждает, что она является одним из наиболее эффективных методов скрининга и ранней диагностики ПККР. Однако, учитывая глобальную эпидемию инфекционной ПККР, своевременное получение полной дозы вакцины против ВПЧ может предотвратить дальнейшее распространение заболевания, что является важным компонентом общей стратегии первичной профилактики этого заболевания. Более того, молекулярные aberrации, связанные с карциномой, могут возникать в любом месте клинически нормальной слизистой оболочки полости рта и ротоглотки,

помимо участков ПЗЗПР (феномен «изменение поля»). Оценка экспрессии белков p16^{INK4a}/PD-L1/p53^w/p53^m у лиц с высоким риском ПККР и ПККПР может помочь идентифицировать молекулярные предикторы, перекрестно-связанные с будущей карциномой.

Список источников

1. Ferris R. L., Westra W. Oropharyngeal Carcinoma with a Special Focus on HPV-Related Squamous Cell Carcinoma // *Annual Review of Pathology*. – 2023. – № 18. – P. 515-535. – DOI:10.1146/annurev-path-mechdis-031521-041424.
2. Lechner M., Liu J., Masterson L., Fenton T. R. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 19(5). – P. 306-327. – DOI:10.1038/s41571-022-00603-7.
3. Van der Waal I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology // *Medicina Oral, Pathologia Oral, Cirugia Bucal*. – 2019. – Vol. 24(6). – P. 799-803. – DOI:10.4317/medoral.23372.
4. Warnakulasuriya S., Kujan O., Aguirre-Urizar J. M. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer // *Oral Diseases*. – 2021. – Vol. 27(8). – P. 1862-1880. – DOI:10.1111/odi.13704.
5. Nikitakis N. G., Pentenero M., Georgaki M. et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology*. – 2018. – Vol. 125(6). – P. 650-669. – DOI: 10.1016/j.oooo.2018.03.012.
6. Kujan O., Idrees M., Anand N., Soh B., Wong E., Farah C. S. Efficacy of oral brush cytology cell block immunocytochemistry in the diagnosis of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2021. – Vol. 50(5). – P. 451-458. – DOI:10.1111/jop.13153.
7. 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 // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 142(5). P. 559-597. – DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.

8. El-Naggar A. K., Chan J.K. C., Takata T., Grandis J. R., Slootweg P. J. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives // *Human Pathology*. – 2017. – № 66. – P. 10-12. – DOI:10.1016/j.humpath.2017.05.014.
9. Agelaki S., Boukovinas I., Athanasiadis I., et al. A systematic literature review of the human papillomavirus prevalence in locally and regionally advanced and recurrent/metastatic head and neck cancers through the last decade: The «ALARM» study // *Cancer Medicine*. – 2024. – Vol. 13(3). – DOI:10.1002/cam4.6916.
10. Стукань А. И., Порханов В. А., Бодня В. Н. Клиническая значимость P16-позитивного статуса и высокой пролиферативной активности у пациентов с орофарингеальной плоскоклеточной карциномой // *Сибирский онкологический журнал*. – 2020. – № 19(2). – С. 41-48. – DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48.
11. Пхешхова Б. Г., Мудунов А. М., Азизян Р. И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака рото-плотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации // *Опухоли головы и шеи*. – 2022. – № 12(1). – С. 72-78. – DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.
12. D'Souza G., Tewari S. R., Troy T. et al. Prevalence of oral and blood oncogenic human papillomavirus biomarkers among an enriched screening population: Baseline results of the MOUTH study // *Cancer*. – 2023. – Vol. 129(15). – P. 2373-2384. – DOI:10.1002/cncr.34783.
13. Morand G. B., Diaconescu A., Ibrahim I. et al. Molecular prognostic indicators in HPV-positive oropharyngeal cancer: an updated review // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 2022. – Vol. 39(3). – P. 407-416. – DOI:10.1007/s10585-022-10148-9.
14. Ferrando-Díez A., Pavón M. A., Cirauqui B., Alemany L., Mesía R. How to prevent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer? // *Current Opinion in Oncology*. – 2023. – Vol. 35(3). – P. 145-150. – DOI:10.1097/CCO.0000000000000937.

References

1. Ferris, R. L., Westra, W. (2023). Oropharyngeal Carcinoma with a Special Focus on HPV-Related Squamous Cell Carcinoma. *Annual Review of Pathology*, 18, 515-535, DOI:10.1146/annurev-path-mechdis-031521-041424.
2. Lechner, M., Liu, J., Masterson, L., Fenton, T. R.

- (2022). HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(5), 306-327, DOI:10.1038/s41571-022-00603-7.
3. Van der Waal, I. (2019). Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Medicina Oral, Pathologia Oral, Cirurgia Bucal*, 24(6), 799-803, DOI:10.4317/medoral.23372.
4. Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M. et al. (2021). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*, 27(8), 1862-1880, DOI:10.1111/odi.13704.
5. Nikitakis, N. G., Pentenero, M., Georgaki, M. et al. (2018). Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology*, 125(6), 650-669, DOI: 10.1016/j.oooo.2018.03.012.
6. Kujan, O., Idrees, M., Anand, N., Soh, B., Wong, E., Farah, C. S. (2021). Efficacy of oral brush cytology cell block immunocytochemistry in the diagnosis of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50(5), 451-458, DOI:10.1111/jop.13153.
7. Lewis J. S. Jr., Beadle B., Bishop J. A. et al. (2018). Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(5), 559-597, DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP.
8. El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Takata, T., Grandis, J. R., Slootweg, P. J. (2017). The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*, 66, 10-12, DOI:10.1016/j.humpath.2017.05.014.
9. Agelaki, S., Boukovinas, I., Athanasiadis, I., et al. (2024). A systematic literature review of the human papillomavirus prevalence in locally and regionally advanced and recurrent/metastatic head and neck cancers through the last decade: The «ALARM» study. *Cancer Medicine*, 13(3), DOI:10.1002/cam4.6916.
10. Stukan', A. I., Porhanov, V. A., Bodnya, V. N. (2020). Klinicheskaja znachimost' P16-pozitivnogo statusa i vysokoj proliferativnoj aktivnosti u pacientov s orofaringeal'noj ploskokletochnoj karcinomoj. *Siberian journal of oncology*, 19(2), 41-48, DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48. (In Russian).
11. Pkheshkhova, B. G., Mudunov, A. M., Azizyan, R. I., Pak, M. B., Ishchenko, K. B. (2022). Ocenka rasprostranennosti VPCh-polozhitel'nogo ploskokletochnogo raka rotoglotki na primere otdel'noj vyborki v Rossijskoj Federacii. *Head and Neck Tumors (HNT)*, 12(1), 72-78, DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78. (In Russian).
12. D'Souza, G., Tewari, S. R., Troy, T. et al. (2023). Prevalence of oral and blood oncogenic human papillomavirus biomarkers among an enriched screening population: Baseline results of the MOUTH study. *Cancer*, 129(15), 2373-2384, DOI:10.1002/cncr.34783.
13. Morand, G. B., Diaconescu, A., Ibrahim, I. et al. (2022). Molecular prognostic indicators in HPV-positive oropharyngeal cancer: an updated review. *Clinical & Experimental Metastasis*, 39(3), 407-416, DOI:10.1007/s10585-022-10148-9.
14. Ferrando-Díez, A., Pavón, M. A., Cirauqui, B., Alemany, L., Mesía, R. (2023). How to prevent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer? *Current Opinion in Oncology*, 35(3), 145-150, DOI:10.1097/CCO.0000000000000937.

ЖАЛПАҚ ЖАСУШАЛЫ АУЫЗ-ЖҰТҚЫНШАҚ КАРЦИНОМА КЕЗІНДЕ АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ЫҚТИМАЛ ҚАТЕРЛІ АУРУЛАРЫ

Д. Ш. Полатова^{1,2}, А. Ю. Мадаминов², К. Э. Шомуродов², Д. А. Ибрагимова², А. И. Нуржабов²,
Н. К. Асамеддинов², Л. А. Ахмадбоев²

¹ Республикалық балалар гематологиясы, онкология және клиникалық иммунология орталығы, Өзбекстан, Ташкент

² Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институты, Өзбекстан, Ташкент

Аңдатпа

Зерттеудің мақсаты — ауыз қуысының клиникалық диагностикаланған ықтимал қатерлі ауруларды ауыз-жұтқыншақтың жалпақ жасушалы карциномасымен байланысын зерттеу.

Әдістері. Зерттеуге 2015 жылдан 2020 жылға дейінгі кезеңде республикалық мамандандырылған онкология және радиология ғылыми-практикалық медициналық орталығында және оның Ташкент қалалық, Самарқанд облыстық филиалдарында емдеуден өткен T1-4N0-3M0 жалпақ жасушалы карциномасы бар 62 пациент енгізілді. Иммуногистохимия көмегімен формалинмен бекітілген және парафинге құйылған ісік үлгілеріндегі p16INK4a, PD-L1 және P53 W/M (W – жабайы түрі; m – мутантты түрі) ақуыздарының экспрессиясы зерттелді. Иммуногистохимия p16ink4a адам папилломавирусының мәртебесін анықтау үшін пайдаланылды. Зерттелген емделушілерде ауыз қуысының клиникалық диагностикаланған ықтимал қатерлі ауруларының табиғи ағымын және олардың молекулалық маркерлермен Пирсон корреляциясы бағаланды.

Нәтижелер. Пациенттердің 9,7 % (6 / 62) ауыз қуысының клиникалық диагностикаланған ықтимал қатерлі аурулары, ал 14,5 % (9 / 62) ауыз қуысының папилломасы анықталды. Барлық ауыз қуысының ауруларының үлгілері адам папилломавирусы теріс тобына, ал папилломалар адам папилломавирусы оң тобына жатады ($p < 0,001$). Ауыз қуысының ықтимал қатерлі аурулары PD-L1 ($p = 0,719$)-мен әлсіз оң корреляцияға ие, p53M-мен орташа оң ($p = 0,251$), ерлер жынысымен орташа оң ($p = 0,023$) және жаспен әлсіз оң корреляцияға ие ($p = 0,796$). Папиллома адамның оң папиллома вирусы күйімен күшті оң корреляцияға ие ($p < 0,001$), орташа оң корреляцияға ие p53W ($p = 0,002$) және ерлер жынысымен әлсіз оң корреляциясы ($p = 0,512$).

Қорытынды. Ауыз қуысының ықтимал қатерлі ауруларының тіндеріндегі немесе клиникалық қалыпты ауыз қуысының шырышты қабығындағы p16ink4a/PD-L1/P53w/p53M ақуыздарының экспрессиясын бағалау ауыз қуысының жалпақ жасушалы карциномасының даму қаупін қалыптастыру үшін пайдалы тірек болуы мүмкін.

Түйін сөздер: ауыз-жұтқыншақтың жалпақ жасушалы карциномасы, адам папилломасы вирусы, ауыз қуысының ықтимал қатерлі аурулары, p16^{INK4a}, PD-L1, p53.

ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS IN OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

D. Sh. Polatova^{1,2}, A. Yu. Madaminov², K. E. Shomurodov², A. I. Nurzhabov²,
N. K. Asameddinov², D. A. Ibragimova², L. A. Akhmadboev²

¹Republican center for pediatric hematology, oncology and clinical immunology,
Uzbekistan, Tashkent

²Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, Tashkent

Abstract

The purpose of the study is to investigate the relationships between oropharyngeal squamous cell carcinoma and clinically diagnosed potentially malignant diseases of the oral cavity.

Methods. The study included 62 patients with OPSCC T1-4N0-3M0 who were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and its Tashkent city and Samarkand regional branches from 2015 to 2020. Expression was studied using immunohistochemistry proteins p16^{INK4a}, PD-L1 and p53^{W/M} (W - wild type; M - mutant type) in formalin-fixed and paraffin-embedded tumor samples. In these patients, the natural history of clinically diagnosed OPMDs and their Pearson correlation with molecular markers was assessed.

Results. 9.7 % (6 / 62) of patients were diagnosed with OPMDs, and 14.5 % (9/62) were diagnosed with oral papillomas. All OPMDs patterns belong to the HPV-negative group, and papillomas belong to the HPV-positive group ($p < 0.001$). OPMDs have a low positive correlation with PD-L1 ($p = 0.719$), a moderate positive correlation with p53M ($p = 0.251$), a moderate positive correlation with male gender ($p = 0.023$) and a low positive correlation with age ($p = 0.796$). Papilloma has a strong positive correlation

with positive HPV status ($p < 0.001$), a moderate positive correlation with p53W ($p = 0.002$) and a low positive correlation with male gender ($p = 0.512$).

Conclusion. Assessing the expression of p16^{INK4a}/PD-L1/p53^W/p53^M proteins in OPMDs tissues or clinically normal oral mucosa may be a useful framework for shaping the risk of developing OPSCC.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, oral potentially malignant disorders, p16^{INK4a}, PD-L1, p53.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Полатова Джамила Шагайратовна – медицина ғылымының докторы, Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Онкология және медициналық радиология» кафедрасының профессоры, Республикалық балалар гематологиясы, онкология және клиникалық иммунология орталығының директоры; e-mail: polatova.dj@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>.

Мадаминов Ахмад Юлдашевич – Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Онкология және медициналық радиология» кафедрасының ассистенті; e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>.

Шомуродов Кахрамон Эркинович – медицина ғылымының докторы, Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Жақ-бет хирургиясы» кафедрасының профессоры, Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының ғылыми жұмыс және инновациялар жөніндегі проректоры; e-mail: kahramon_sh@mail.ru.

Ибрагимова Дилором Абдулазизовна – Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Онкология және медициналық радиология» кафедрасының ассистенті; e-mail: ibragimova.m.h@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>.

Нуржабов Аббос Икрамович – Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Онкология және медициналық радиология» кафедрасының ассистенті; e-mail: abbos.nurjabov@mail.ru.

Асамеддинов Нуриддин Камолович – Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының онкология және медициналық радиология кафедрасының ассистенті; e-mail: nuriddinasamedinov@yandex.ru.

Ахмадбоев Лазизбек Ахмадбек уғлы – Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институтының «Онкология және медициналық радиология» кафедрасының клиникалық ординаторы; e-mail: tdsi2016@mail.ru.

ОБ АВТОРАХ

Полатова Джамила Шагайратовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института, директор Республиканского центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии; e-mail: polatova.dj@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>.

Мадаминов Ахмад Юлдашевич – ассистент кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>.

Шомуродов Кахрамон Эркинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Челюстно-лицевой хирургии» Ташкентского государственного стоматологического института, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: kahramon_sh@mail.ru.

Ибрагимова Дилором Абдулазизовна – ассистент кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: ibragimova.m.h@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>.

Нуржабов Аббос Икрамович – ассистент кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: abbos.nurjabov@mail.ru.

Асамеддинов Нуриддин Камолович – ассистент кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: nuriddinasamedinov@yandex.ru.

Ахмадбоев Лазизбек Ахмадбек угли – клинический ординатор кафедры «Онкологии и медицинской радиологии» Ташкентского государственного стоматологического института; e-mail: tdsi2016@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Polatova Jamila Shagairatovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute, Director of the Republican Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology; e-mail: polatova.dj@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>.

Madaminov Ahmad Yuldashevich – Assistant at the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: akhmad.madaminov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>.

Shomurodov Kakhramon Erkinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery of the Tashkent State Dental Institute, Vice-rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: kahramon_sh@mail.ru.

Ibragimova Dilorom Abdulazizovna – Assistant of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: ibragimova.m.h@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>.

Nurzhabov Abbos Ikramovich – Assistant of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: abbos.nurjabov@mail.ru.

Asameddinov Nuriddin Kamolovich – Assistant of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: nuriddinasamedinov@yandex.ru.

Akhmadboev Lazizbek Akhmadbek ugli – Clinical resident of the Department of Oncology and Medical Radiology of the Tashkent State Dental Institute; e-mail: tdsi2016@mail.ru.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Д. Ш. Полатова: разработка концепции и дизайна исследования, руководство исследовательской группой, написание текста статьи, редактирование;

А. Ю. Мадаминов, А. В. Савкин, Д. А. Ибрагимова: анализ полученных данных, проведение статистического анализа, написание чернового варианта статьи;

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 11.03.2024

Принята к публикации: 18.06.2024.