

© Team of authors, 2020 / © Коллектив авторов, 2021

Cytological diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma

E.N. Slavnova, G.S. Razmakhaev, A.N. Petrov, M.V. Orlova

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the FSBI National Medical Research Radiology Center,
Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia
Contacts: Elena Nikolaevna Slavnova – slawnowaelena@yandex.ru

Цитологическая диагностика ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны

Е.Н. Славнова, Г.С. Размахаев, А.Н. Петров, М.В. Орлова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия
Контакты: Елена Николаевна Славнова – slawnowaelena@yandex.ru

HPV相关的口咽鳞状细胞癌的细胞学诊断

E.N. Slavnova, G.S. Razmakhaev, A.N. Petrov, M.V. Orlova

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the FSBI National Medical Research Radiology Center,
Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia
通讯作者: Elena Nikolaevna Slavnova – slawnowaelena@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2021.9.4.23–29

Introduction. Since HPV (+) and (-) tumors have different prognosis and treatment sensitivity, it is extremely important to determine the HPV status in oropharyngeal squamous cell carcinoma before treatment initiation.

Study aim. To assess the potential of the cytological method in the diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Material and methods. The paper presents the results of the cytological testing for HPV infection in 58 tumor samples obtained from the patients diagnosed with oropharyngeal squamous cell carcinoma who were treated in the in-patient department of the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute from 2016 to 2020. HPV infection status was determined using the methods of conventional cytology, liquid cytology, PCR, and immunocytochemistry.

Results. The PCR testing has detected HPV in 6 (10%) of 58 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. HPV type 16 was found in 5 patients, and HPV type 18 – in 1 patient. Immunocytochemically, p16 expression was detected in 18 (31%) patients.

Conclusion. Immunocytochemical determination of p16 expression may be recommended for the diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma, especially in cases with lymph node metastases.

Key words: squamous cell carcinoma, HPV, lymph node, metastatic cancer of unknown primary site, HPV-associated cancer, PCR, liquid-based cytology, oropharyngeal cancer

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Slavnova E.N., Razmakhaev G.S., Petrov A.N., M.V. Orlova. Cytological diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head and neck. Russian Journal. 2021;9(4):23–29 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Введение. Определение ВПЧ (вирус папилломы человека)-статуса плоскоклеточной карциномы орофарингеальной зоны крайне важно еще до начала лечения, поскольку ВПЧ(+) и (-) опухоли имеют разный прогноз и чувствительность к лечению.

Цель исследования. Оценить возможность использования цитологического метода в диагностике ВПЧ-ассоциированной орофарингеальной плоскоклеточной карциномы (ОФПКК).

Материал и методы. В работе представлены результаты цитологического определения ВПЧ-инфекции в 58 образцах опухолей от пациентов с установленным диагнозом «плоскоклеточная карцинома орофарингеальной области», проходивших лечение в стационаре МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2020 г.

Для определения ВПЧ-инфекции применяли традиционную, жидкостную цитологию, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), иммуноцитохимию.

Результаты. В результате проведения ПЦР-исследования ВПЧ был обнаружен у 6 (10%) из 58 пациентов с ОФПКК. У 5 пациентов был обнаружен 16 тип ВПЧ, у 1 пациента – 18 тип ВПЧ. Иммуноцитохимически экспрессия p16 была выявлена у 18 (31%) пациентов.

Заключение. Иммуноцитохимическое определение экспрессии p16 может быть рекомендовано для диагностики ВПЧ-ассоциированной ОФПКК, особенно в случаях метастатического поражения лимфатических узлов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, вирус папилломы человека, лимфатические узлы, метастазы без первичного очага, ВПЧ-ассоциированный рак, полимеразная цепная реакция, жидкостная цитология, орофарингеальная карцинома

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Славнова Е.Н., Размахаяев Г.С., Петров А.Н., Орлова М.В. Цитологическая диагностика ВПЧ ассоциированного плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал*=*Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(4):23–29.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

介绍：由于HPV (+) 和 (-) 肿瘤有不同的预后和治疗敏感性，在治疗前确定口咽鳞状细胞癌的HPV状态极为重要。

研究目的：评估细胞学方法在诊断HPV相关的口咽鳞状细胞癌中的潜力。

材料和方法：本文介绍了从2016年至2020年在P.A. Hertsen莫斯科肿瘤研究所住院部治疗的被诊断为口咽鳞状细胞癌的患者中获得的58份肿瘤样本的HPV感染的细胞学检测结果。使用常规细胞学、液体细胞学、PCR和免疫细胞化学的方法确定HPV感染状态。

结果。PCR检测在58名口咽鳞状细胞癌患者中的6名（10%）检测到了HPV。5名患者发现了HPV16型，1名患者发现了HPV18型。免疫细胞化学法在20名患者（31%）中检测到p16表达。

结论：免疫细胞化学测定p16的表达可能被推荐用于诊断HPV相关的口咽鳞状细胞癌，特别是在有淋巴结转移的病例。

关键词：鳞状细胞癌，HPV，淋巴结，原发部位不明的转移性癌症，HPV相关的癌症，PCR，液基细胞学，口咽癌

利益冲突：作者没有利益冲突需要声明。

资助：本研究没有任何资金。

引用：Slavnova E.N., Razmakhaev G.S., Petrov A.N., M.V. Orlova. *Cytological diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(4):23–29 (In Russ.).

作者对所提交数据的独创性和发表说明性材料——表格、数字、病人照片的可能性负责。

Введение

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи занимает 6-ю позицию в мире, составляя более 700 тыс. новых случаев в год [1]. Наиболее часто опухоли головы и шеи локализируются в орофарингеальной области (ОФО). В последние годы в России, как и в мире, наблюдается увеличение числа случаев рака ОФО, при этом отмечается тенденция к снижению среднего возраста начала заболевания орофарингеальной плоскоклеточной карциномой (ОФПКК), что является результатом роста числа инфицированных онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) [2, 3]. В 70-х гг. XX века была доказана роль ВПЧ в развитии плоскоклеточного рака шейки матки. За это открытие в 2008 г. немецкий медик и ученый Харальд цур Хаузен был награжден Нобелевской премией. Основным этиологическим фактором развития опухолей ОФО долгое время считалось употребление алкоголя и табака, тем не менее, не все случаи ОФПКК можно связать с этими

вредными привычками [4]. В 1983 г. была показана взаимосвязь ВПЧ с ОФПКК [5]. В настоящее время идентифицировано 220 типов ВПЧ, 15 из них рассматриваются как факторы риска развития ОФПКК [6].

ВПЧ относится к ДНК вирусам без оболочки, способным инфицировать кожные покровы и слизистые оболочки [7]. Различные типы ВПЧ можно разделить на две группы низкого и высокого канцерогенного риска, в зависимости от способности вируса запускать механизм злокачественной трансформации клеток. К подтипам высокого риска относятся ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 и 56 типов, наиболее часто этиологическим фактором ОФПКК является ВПЧ 16 типа [8, 9]. На данный момент ВПЧ рассматривается как один из факторов развития ОФПКК. По данным различных авторов, примерно 25% случаев рака головы и шеи ассоциированы с ВПЧ, а в группе ОФПКК этот показатель может достигать до 60% [3, 6, 10]. Доказано, что ВПЧ-позитивные ОФПКК представляют собой отдельную нозологическую форму с различными эпидемио-

логическими, биологическими и клиническими исходами (табл. 1) [11, 12].

Группа ВПЧ-положительных пациентов отличается от ВПЧ-отрицательных больных ОФПКК. Как правило, пациенты, инфицированные ВПЧ, это молодые люди, не имеющие большого стажа курения и употребления алкоголя [5, 6, 13]. Наиболее часто ОФПКК, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией, представлена плоскоклеточной неороговевающей карциномой [14]. В свою очередь отличается и прогноз в группе ВПЧ-положительных пациентов, данные опухоли склонны к раннему региональному метастазированию, имеют небольшой размер и хорошую чувствительность к лекарственной и лучевой терапии [1, 15].

ВПЧ-положительные опухоли, по данным литературы, обычно имеют строение неороговевающего плоскоклеточного рака. При гистологическом исследовании опухоль представлена пластами клеток овальной или веретеновидной формы, имеющих гиперхромные ядра и нечеткие контуры цитоплазмы [16]. Однако одного лишь гистологического метода недостаточно для определения ВПЧ-статуса опухоли, поскольку другие варианты плоскоклеточного рака также могут быть ассоциированы с ВПЧ-инфекцией [3]. По современным клиническим рекомендациям, наиболее эффективным методом определения ВПЧ-статуса является иммуногистохимическое (ИГХ) определение белка p16INK4a. Таким образом, по данным литературы, p16 является наиболее эффективным маркером для определения ВПЧ-ассоциированной ОФПКК [17].

В настоящее время в мире не существует общего мнения относительно методов диагностики и контроля лечения опухолей ОФО. Ряд авторов ведут работы по разработке оптимального подхода к решению данной проблемы [9]. Одним из перспективных методов ранней диагностики ОФПКК является определение ВПЧ в ротовой полости с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [10, 18]. Современным биомаркером оценки рецидива ОФПКК может стать определение плазма циркулирующих опухолевых ВПЧ ДНК (сtHPVDNA). По данным ряда авторов, двукратное последовательное определение сtHPVDNA в плазме крови после лечения имеет высокую чувствительность выявления рецидива ВПЧ-ассоциированной ОФПКК и может способствовать раннему началу терапии [19].

Учитывая выделение двух вариантов ОФПКК – ВПЧ+ и ВПЧ- (в соответствии с классификацией ВОЗ, 2017), обладающих разным прогнозом и ответом на лечение, их четкое разделение необходимо еще до начала лечения (табл. 1) [20].

По данным литературы, примерно у 50% пациентов с ОФПКК изначально наблюдают метастазы в лимфатические узлы (л/у) [21]. У таких пациентов тонкоигльная аспирационная биопсия (ТИАБ) является оптимальным методом получения диагностического материала. Следует иметь в виду, что это может быть единственным морфологическим материалом, если пациент прошел предоперационную лучевую терапию и первичная опухоль уже не определяется. При этом обнаружение ВПЧ в цитологических препаратах представляет определенную трудность. В данный момент не существует клинических рекомендаций по определению экспрессии p16 в цитологических препаратах, хотя эта методика достаточно долгое время используется для исследования материала из шейки матки. В литературе описывается ИЦХ-исследование экспрессии p16 только на материале ТИАБ лимфоузлов, и число сообщений ограничено [22]. Цитологический метод (ЦМ) недостаточно используется для диагностики первичных опухолей ОФО, чаще его применяют для определения метастазов. Тем не менее внедрение жидкостной цитологии (ЖЦ), ИЦХ, молекулярно-генетических методов исследования с использованием цитологического материала позволяет использовать ЦМ для установления полноценного морфологического диагноза и определения ВПЧ-ассоциированных ОФПКК.

Цель исследования – оценить возможность использования ЦМ в диагностике ВПЧ-ассоциированной ОФПКК.

Материал и методы

В работе представлены результаты цитологического определения ВПЧ-инфекции в 58 образцах опухолей от пациентов с установленным диагнозом плоскоклеточный рак ОФО, проходивших лечение в стационаре МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу ОФПКК в период с 2016 по 2020 г. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 58±5 лет. В гендерном отношении преобладали мужчины, их число составило 34 (59%), число

Таблица 1. Сравнение ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного ОФПКК, адаптировано из Международной классификации ВОЗ, 2017 [20]
Table 1. Comparison of HPV-positive and HPV-negative OPSCC, adapted from WHO International Classification, 2017 [20]

Признак <i>Parameter</i>	ВПЧ-положительный <i>HPV-positive</i>	ВПЧ-отрицательный <i>HPV-negative</i>
Возраст <i>Age</i>	50–56 лет <i>50-56 years old</i>	60–70 лет <i>60-70 years old</i>
Факторы риска <i>Risk factors</i>	Орально-генитальные половые контакты <i>Oral-genital sexual intercourse</i>	Курение и употребление алкоголя <i>Smoking and alcohol consumption</i>
Лимфатические узлы <i>Lymphatic nodes</i>	Часто с кистообразованием <i>Commonly with cyst formation</i>	Редко с кистообразованием <i>Rarely with cyst formation</i>
Происхождение <i>Source</i>	Эпителий крипт <i>Crypt epithelium</i>	Поверхностный эпителий <i>Surface epithelium</i>
Дисплазия (фон) <i>Dysplasia (precancer)</i>	Редко <i>Rarely</i>	Часто присутствует <i>Commonly present</i>
Морфология <i>Morphology</i>	Чаще всего неороговевающий плоскоклеточный рак <i>Most commonly non-keratinizing squamous cell cancer</i>	Плоскоклеточный рак <i>Squamous cell cancer</i>
Степень злокачественности <i>Malignancy grade</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>	Применимо <i>Applicable</i>
Экспрессия p16 <i>P16 expression</i>	Положительная <i>Positive</i>	Отрицательная <i>Negative</i>
Общая 3-летняя выживаемость <i>3-year overall survival</i>	82%	57%

Таблица 2. Сравнительный анализ определения ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны методами ПЦР и ИЦХ
 Table 2. Comparative analysis of the diagnosis of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma by PCR and ICC

Объекты исследования <i>Study object</i>	Число больных <i>Number of patients</i>	Метод исследования <i>Study method</i>			
		ПЦР <i>PCR</i>		ИЦХ p16 <i>ICC p16</i>	
		ВПЧ+ <i>HPV+</i>	ВПЧ- <i>HPV-</i>	ВПЧ+ <i>HPV+</i>	ВПЧ- <i>HPV-</i>
л/у <i>lymph node</i>	50	4	46	11	39
Язык (задняя треть) <i>Tongue (posterior third)</i>	6	1	5	5	1
Ротоглотка <i>Oropharynx</i>	2	1	1	2	0
Всего <i>Total</i>	58 (100%)	6 (10%)	52(90%)	18(31%)	40(69%)

женщины – 24 (41%). У большей части пациентов (у 50 из 58) с плоскоклеточной карциномой ОФО (миндалины – 54 пациента, задняя треть языка – 2 пациента, задняя стенка ротоглотки – 2 пациента) имелись метастазы в л/у шеи. Клеточный материал для ЦМ и ИЦХ исследований был получен путем ТИАБ метастатических л/у. У 8 пациентов метастазы в л/у не обнаружены и клеточный материал для цитологического исследования был получен из первичной опухоли. У 6 пациентов опухоль располагалась в задней трети языка, у 2 – на задней стенке ротоглотки.

В исследовании применяли: традиционную цитологию, методы ЖЦ и ИЦХ.

Традиционный ЦМ – мазки-отпечатки с опухоли, материал ТИАБ наносили на предметное стекло, высушивали на воздухе, окрашивали азур-эозином в модификации Паппенгейма.

ЖЦ – клеточный материал (мазки, кусочки опухолевой ткани, материал ТИАБ) помещали в среду накопления, состоящую из растворов Хенкса, реополиглобулина и альбумина, смешанных в равных количествах. Из хорошо перемешанной клеточной суспензии в объеме 300 мкл готовили жидкостные препараты с использованием цитоцентрифуги (Cytospin Thermo Fisher Scientific). Готовые цитологические препараты высушивали на воздухе в течение 30 минут, окрашивали азур-эозином в модификации Паппенгейма.

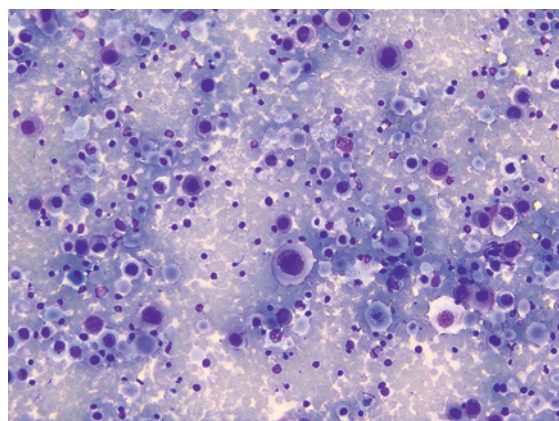


Рис. 1. Пунктат л/у шеи

Цитограмма метастаза плоскоклеточного неороговевающего рака. Ув.400. Окр.по Паппенгейму

Fig. 1. Fine needle aspiration biopsy of cervical lymph node
 Metastasis of non-keratinizing squamous cell cancer. x 400. Papanheim staining

ИЦХ проводили с антителами СК5/6, p63 для подтверждения наличия плоскоклеточного рака. Для выявления интегрированной формы ВПЧ-инфекции готовые жидкостные препараты окрашивали с использованием моноклонального антитела p16 (клон R19-D; DB Biotech, Словакия, в разведении 1:100), который является суррогатным маркером транскрипционно активного ВПЧ высокого риска. Оценка ИЦХ-теста на белок p16 проводилась с учетом интенсивного окрашивания ядер и цитоплазмы более 75% опухолевых клеток, что оценивали как положительное окрашивание.

ПЦР-определение ВПЧ в клеточной суспензии проводилось методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL. Амплификация и детекция проводилась на приборе Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австралия).

Результаты

В результате проведения ПЦР-исследования ВПЧ был обнаружен у 6 (10%) из 58 пациентов с ОФПКК. У 5 пациентов был обнаружен 16 тип ВПЧ, у 1 пациента – 18 тип ВПЧ (табл. 2).

Методом ИЦХ была определена гиперэкспрессия белка p16, являющегося биомаркером интегрированных форм ВПЧ при плоскоклеточном раке. Экспрессия p16 была выявлена у 18 (31%) пациентов. Были проведены цитогистологические сопоставления, данные ИГХ и ИЦХ совпали во всех случаях.

Клинический пример

Пациент С. 57 лет обратился в поликлиническое отделение МНИОИ им. П.А. Герцена 01.02.2021 по поводу опухолевого образования подчелюстной области. При ультразвуковом исследовании установлен клинический диагноз: «метастатическое поражение подчелюстного л/у без первично-выявленного очага». Проведена ТИАБ л/у с забором цитологического материала для традиционной и ЖЦ. По данным цитологического исследования: метастаз неороговевающего плоскоклеточного рака (рис. 1). Проведено ИЦХ-исследование с использованием следующей панели антител: общие цитокератины, СК 5/6, p63, p16, EBV (рис. 2). В результате опухолевые клетки экспрессировали общие цитокератины, СК 5/6, p63, p16, что соответствовало плоскоклеточному неороговевающему раку, ассоциированному с ВПЧ, и позволи-

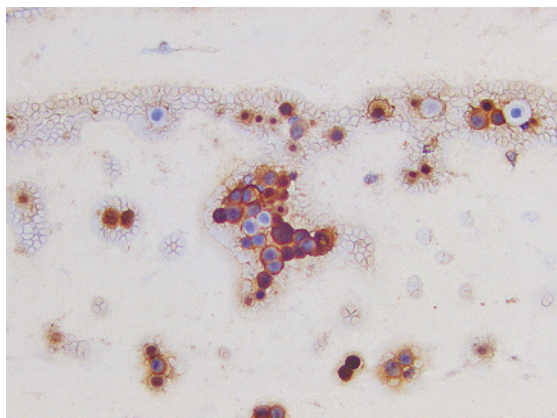


Рис. 2. Пунктат л/у шеи

Цитограмма метастаза плоскоклеточного неороговевающего рака. ИЦХ. Положительная экспрессия p16. Коричневое окрашивание ядра и цитоплазмы. Ув.400.

Fig. 2. Fine needle aspiration biopsy of cervical lymph node Metastasis of non-keratinizing squamous cell cancer. Immunocytochemistry. Positive p16 expression. Brown staining of the nucleus and cytoplasm. x400.

ло предположить наличие первичного опухолевого очага в ротоглотке.

При дальнейшем обследовании была проведена эксцизионная биопсия подчелюстного л/у справа и биопсия миндалина справа. По результатам гистологического исследования в миндалине определялся плоскоклеточный неороговевающий рак, а также метастатическое поражение л/у неороговевающим плоскоклеточным раком кистозно-солидного строения (рис. 3). При ИГХ-исследовании определялась положительная экспрессия общих цитокератинов, СК5/6, p63, p16. Таким образом, данные цитологического и ИЦХ исследований совпадали с данными гистологического и ИГХ-исследований. На основе данных исследований был диагностирован плоскоклеточный неороговевающий ВПЧ-позитивный рак миндалина с метастазом в подчелюстной л/у. Цитологическое и ИЦХ исследования позволили в кратчайшие сроки определить первичный опухолевый очаг.

Проведение ПЦР и ИЦХ исследований в одной группе больных показало более высокую чувствительность ИЦХ-исследования в отношении определения ВПЧ-ассоциированного ОФПКК по сравнению с результатами ПЦР-исследований. Это может объясняться наличием интегрированных форм ВПЧ, которые не всегда выявляются методом ПЦР.

Внедрение ЖЦ позволило одновременно использовать клеточный материал для молекулярно-генетического (ПЦР), традиционного цитологического и ИЦХ исследований. Проведенные цито-гистологические сопоставления показали высокую чувствительность ИЦХ-исследования, что позволяет использовать цитологический материал для определения ВПЧ-ассоциированного ОФПКК, а также в случаях метастазов плоскоклеточного рака без первично выявленного очага.

Заключение

Использование ИЦХ-исследований в определении ВПЧ-ассоциированной ОФПКК имеет высокую достоверность, сравнимую с ИГХ-исследованием, и превышает ПЦР-исследования.

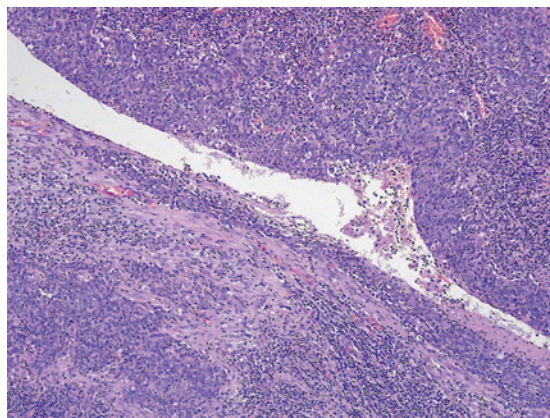


Рис. 3. Биопсированный л/у шеи. Метастаз плоскоклеточного неороговевающего рака

Ув.100. Окрг. гематоксилин эозином.

Fig. 3. Cervical lymph node biopsy sample. Metastasis of non-keratinizing squamous cell cancer x100. Hematoxylin eosin staining.

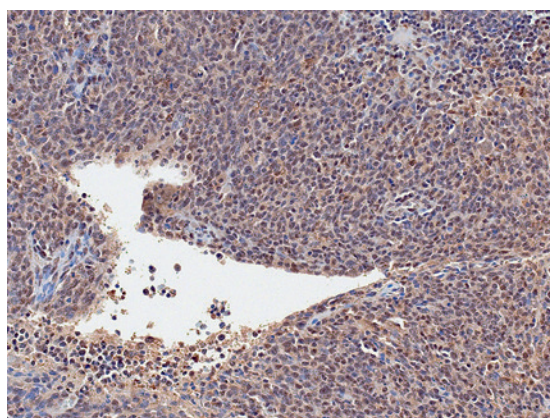


Рис. 4. Биопсированный л/у шеи. Метастаз плоскоклеточного неороговевающего рака

ИЦХ. Положительная экспрессия p16. Коричневое окрашивание ядра и цитоплазмы. Ув.100.

Fig. 4. Cervical lymph node biopsy sample. Metastasis of non-keratinizing squamous cell cancer

Immunohistochemistry. Positive p16 expression. Brown staining of the nucleus and cytoplasm. x100.

ИЦХ-исследование экспрессии p16 может быть рекомендовано для диагностики ВПЧ-ассоциированного ОФПКК, особенно в случаях метастатического поражения л/у.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Геворков А.Р., Бойко А.В., Поляков А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак ротоглотки как отдельная прогностически неблагоприятная нозологическая форма, требующая новых подходов к лечению (клиническое наблюдение). *Опухоли головы и шеи* 2019;9(2):71–80. Doi: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-71-80. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Polyakov A.P., et al. HPV-

- negative oropharyngeal cancer as a separate prognostically unfavorable nosological form requiring new approaches to treatment (clinical observation). *Opukholi golovy i shei=Head and Neck Tumors* 2019;9(2):71–80 (In Russ.).
- Przybylski K., Majchrzak E., Weselik L., Golusiński W. Immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Immune checkpoint blockade. Otolaryngol. Polska* 2018;6(72):9–14. Doi: 10.5604/01.3001.0012.4367.
 - Spence T., Bruce J., Yip K. W., Liu F.-F. HPV associated head and neck cancer. *Cancers*. 2016;8(8):1–12. Doi: 10.3390/cancers8080075.
 - Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J. Clin. Oncol.* 2006;14(24):2137–50. Doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
 - Syrjänen K.J., Pyrhönen S., Syrjänen S.M., Lamberg M.A. Immunohistochemical demonstration of Human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br. J. Oral Surg.* 1983;2(21):147–53. Doi: 10.1016/0007-117x(83)90060-4.
 - 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 опухоли. *Опухли головы и шеи*. 2018;3(8):35–44. Doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-66-73. [Stukan A.I., Chukhrai O.Yu., Porkhanov V.A., et al. Oropharyngeal carcinoma associated with human papillomavirus: epidemiological trends and methods for detecting the virus in a tumor. *Opukholi golovy i shei=Head and neck tumors*. 2018;3(8):35–44 (In Russ.).]
 - Doorslaer K.V., Tan Q., Xirasagar S., et al. The Papillomavirus Episteme: A central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucl. Acids Res.* 2013;41:571–8. Doi: 10.1093/nar/gks984.
 - Bratman S.V., Bruce J.P., O'Sullivan B., et al. Human Papillomavirus Genotype Association With Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;6(2):823–6. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6587.
 - Eggersmann T.K., Baumeister P., Kumbrink J., et al. Oropharyngeal HPV detection techniques in HPV-associated head and neck cancer patients. *Anticancer Res.* 2020;4(40):2117–23. Doi: 10.21873/anticancer.14170.
 - Gipson B.J., Robbins H.A., Fakhry C., D'Souza G. Sensitivity and specificity of oral HPV detection for HPV-positive head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2018;7(7):52–6. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.008.
 - IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human Papillomaviruses Volume 90. IARC, France, Lyon, 2007. 670 p.
 - Psyri A., Rampias T., Vermorken J.B. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2014;11(25):2101–15. Doi: 10.1093/annonc/mdl265.
 - Ndiaye C., Mena M., Alemany L., et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;12(15):1319–31. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70471-1.
 - El-Mofly S.K. HPV-Related Squamous Cell Carcinoma Variants in the Head and Neck. *Head and Neck Pathology*. 2012;1(6):55–62. Doi: 10.1007/s12105-012-0363-6.
 - Taberna M., Mena M., Pavón M. A., et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann. Oncol.* 2017;10(28):2386–98. Doi: 10.1093/annonc/mdx304.
 - Chernock R.D., El-Mofly S.K., Thorstad W.L., et al. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: Utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head and Neck Pathol.* 2009;3(3):186–94. Doi: 10.1007/s12105-009-0126-1.
 - Lewis S.J. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head and Neck Pathol.* 2012;6(Suppl. 1):S75–82. Doi: 10.1007/s12105-012-0369-0.
 - Rieth K.K.S., Gill S.R., Lott-Limbach A.A., et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in tonsil tissue in healthy adults and colocalization in biofilm of tonsillar crypts. *JAMA Otolaryngol. – Head and Neck Surg.* 2018;3(144):231–7. Doi: 10.1001/jamaoto.2017.2916.
 - Chera B.S., Kumar S., Shen C., et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020;10(38):1050–8. Doi: 10.1200/JCO.19.02444.
 - El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition). IARC: Lyon 2017. 347 p.
 - McIlwain W.R., Sood A.J., Nguyen S.A., Day T.A. Initial symptoms in patients with HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2014;5(140):441–7. Doi: 10.1001/jamaoto.2014.141.
 - Мирочник М.В., Дворниченко В.В., Масникова У.К. и др. Роль папилломавируса в развитии опухолей орофарингеальной зоны и особенности его диагностики. *Вопр. онкологии*. 2020;2(66):120–6. Doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-2-120-126. [Mirochnik M.V., Dvornichenko V.V., Masnikova U.K., et al. The role of papillomavirus in the development of tumors of the oropharyngeal zone and diagnostic features of HPV. *Vopr. Oncol.=Oncology issues*. 2020;2(66):120–6 (In Russ.).]
- Получена 08.04.21
 Получены положительные отзывы 05.11.21
 Принята в печать 26.11.21
 Received 08.04.21
 Positive reviews received 05.11.21
 Accepted 26.11.21
- Вклад авторов:** Е.Н. Славнова – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование. А.Н. Петров, М.В. Орлова – сбор и обработка материала. Г.С. Размахаяев – написание текста.
- Authors' contributions:** E.N. Slavnova – study concept and design, statistical data processing, editing. A.N. Petrov, M.V. Orlova – collection and processing of material. G.S. Razmakhaev – writing the text.
- Информация об авторах:**
 Славнова Елена Николаевна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоцитологии Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; e-mail: mniioict@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>.
 Размахаяев Георгий Сергеевич – врач клинической лабораторной диагностики отделения онкоцитологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3979-8940>.
 Петров Андрей Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-8893>.
 Орлова Мария Владимировна – врач радиотерапевт отделения лучевой терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-4461>.
- Author information:**
 Slavnova Elena Nikolaevna – D.Sc. in Medicine, Senior Researcher, Department of Cytology, P.A. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia;

Moscow, Russia. Address: 125284, 2nd Botkin passage 3, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>.

Razmakhaev Georgiy Sergeevich — MD, Laboratory Diagnostics Specialist, Department of Cancer Cytology, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia. Address: Russia, 125284, 2nd Botkin passage 3, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3979-8940>.

Petrov Andrey Nikolaevich — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Pathology, P.A. Herten Moscow Oncology

Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia. Address: 125284, 2nd Botkin passage 3, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-8893>.

Orlova Maria Vladimirovna — MD, Radiation Oncologist, Department of Radiotherapy, P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia. Address: 125284, 2nd Botkin passage, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-00002-8213-4461>.

Г.А. Дроздова, И.М. Кириченко.

**РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ И.В. КАСТЫРО, В.И. ПОПАДЮКА, В.И.ТОРШИНА
«ОСТРЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТКИ».**

М., «Издательство Российского Университета дружбы народов», 2021 г. 174 с. ISBN 978-5-209-10942-6

Одними из насущных вопросов Российского здравоохранения являются выбор терапии болевого синдрома, поиски универсальных объективных способов его диагностики, при этом сохраняя индивидуальный подход не только в оценке боли, но и в методах её купирования. Решение обозначенных выше задач, к примеру, поможет практикующим врачам своевременно предотвратить формирование хронического болевого синдрома из острого.

Рассматриваемая монография состоит из четырех глав, первая из которых посвящена значению, методам диагностики, патогенезу и лечению острого болевого синдрома. В ней проанализированы вопросы, связанные с социальной и клинической ролью боли в жизни человека, изложены современные представления о патофизиологических механизмах формирования болевого ощущения, при этом подробно описано значение медиаторов воспаления, среди которых особая роль отводится циклооксигеназам, приведено большое количество методов измерения интенсивности боли. В конце главы рассматриваются различные подходы к лечению боли.

Весьма положительное впечатление производит обстоятельность, даже фундаментальность рассматриваемого труда, охват им многочисленных аспектов сложной и актуальной темы методов диагностики и структуры боли. По нашему мнению, в монографии обозначено немало важных и перспективных вопросов для дальнейших исследований как в оториноларингологии, так и в хирургии. Поднятая проблема помогает понять важность правильной оценки боли для выбора адекватной анальгетической терапии. Книга в целом и практически все её составные части отличаются логической последовательностью изложения, убедительностью аргументации в доказательство обоснованности выдвигаемых научных положений.

Положительной оценки заслуживает и такая важная особенность монографии, как наличие не только обширного обзора литературы по данной теме, но и очень интересного фактического материала, значительного числа статистических данных.

Монография, по нашему мнению, будет интересна не только практикующим оториноларингологам, но и хирургам, неврологам, травматологам, ортопедам, акушерам, гинекологам, ревматологам и др. Она полезна научным работникам, преподавателям, аспирантам, ординаторам, интернам и студентам медицинских ВУЗов. Данная книга, на наш взгляд, окажет также несомненную и немалую пользу всем, кто интересуется проблемами боли.