

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.3.3. Pathological physiology, 3.3.2. Pathological anatomy /

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология, 3.3.2. Патологическая анатомия

## Clinical and morphologic classification of squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx based on phenotypic and genotypic predictors

S.I. Samoylova<sup>1</sup>, N.S. Sukortseva<sup>1</sup>, O.V. Samoylova<sup>1</sup>, T.A. Demura<sup>1</sup>,  
I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>, M.I. Didenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, FSBEI Institute for Advanced Training of FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow, Russia

Contacts: Svetlana Ivanovna Samoylova – e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru

## Клинико-морфологическая классификация плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки на основе фено-генотипических предикторов

С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Н.С. Сукорцева<sup>1</sup>, О.В. Самойлова<sup>1</sup>, Т.А. Демурa<sup>1</sup>,  
И.В. Решетов<sup>1,2</sup>, М.И. Диденко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ,

Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Москва, Россия

<sup>2</sup>Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России», Москва, Россия

<sup>3</sup>Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Контакты: Самойлова Светлана Ивановна – e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru

## 根据表型和基因型预测因子对口腔和咽喉部鳞状细胞癌进行临床和形态学分类

S.I. Samoylova<sup>1</sup>, N.S. Sukortseva<sup>1</sup>, O.V. Samoylova<sup>1</sup>, T.A. Demura<sup>1</sup>,  
I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>, M.I. Didenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, FSBEI Institute for Advanced Training of FMBA of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Svetlana Ivanovna Samoylova – e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru

Head and neck squamous cell cancer (HNSCC) is a multifactorial disease with phenotypic and clinical heterogeneity. Currently, the choice of treatment method for HNSCC is based on anatomical localization, tumor stage (T) and lymph node involvement (N) without taking into account the biological heterogeneity of the tumors. The most important genetic alterations in HNSCC are described in the TCGA study with the delineation of two large cohorts of patients according to HPV (human papillomavirus) status and different carcinogenesis pathways. As a result of genetic profiling of squamous cell carcinomas using high-throughput transcriptomic analysis, studying individual predictive markers, variants of molecular classifications have been proposed, the use of which is limited in clinical practice. The aim of the study was to investigate the peculiarities of the molecular pattern of squamous cell carcinoma (SCC) of the tongue and oropharynx with the formation of a predictive surrogate classification of SCC.

**Material and Methods.** The study presents a variant of surrogate SCC classification according to specific molecular patterns, HPV status, immune response, and morphological predictors with the distinction of groups allowing to personalize the treatment strategy for patients with HNSCC.

The results of the study have shown that patients with tongue and oropharyngeal SCC could be classified into 6 subtypes based on the protein expression characteristics indicative of fundamental genetic defects and peculiarities of the immune environment. Each subtype is characterized by different clinical and morphological characteristics, biological functions, features of immune response, and prognosis. The prognostic models are predictive in nature.

**Keywords:** squamous cell cancer, oropharyngeal carcinoma, surrogate classification, p16, p53, PD-L1, treatment pathomorphosis

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

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Samoylova S.I., Sukortseva N.S., Samoylova O.V., Demura T.A., Reshetov I.V., Didenko M.I. Clinical and morphologic classification of squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx based on phenotypic and genotypic predictors. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(2):47–55

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.47-55

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

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) – это мультифакторное заболевание с фенотипической и клинической гетерогенностью. В настоящее время выбор метода лечения ПРГШ базируется на анатомической локализации, стадии опухолевого процесса (T) и метастатического поражения лимфатических узлов (N) без учета биологической гетерогенности опухоли. Важнейшие генетические изменения при ПРГШ описаны в исследовании TCGA с выделением двух больших когорт пациентов в зависимости от ВПЧ (вирус папилломы человека) статуса и различных путей канцерогенеза. В результате генетического профилирования плоскоклеточных карцином с использованием высокопроизводительного транскриптомного анализа, изучения отдельных предиктивных маркеров предложены варианты молекулярных классификаций, использование которых ограничено в клинической практике.

**Цель исследования** – изучение особенностей молекулярного паттерна плоскоклеточного рака (ПКР) языка и ротоглотки с формированием предиктивной суррогатной классификации ПКР.

**Материал и методы.** В исследовании представлен вариант суррогатной классификации ПКР в зависимости от специфических молекулярных паттернов, ВПЧ статуса, иммунного ответа и морфологических предикторов с выделением групп, позволяющих персонифицировать стратегию терапии пациентов с ПРГШ.

**Результаты исследования** показали, что пациентов с ПКР языка и ротоглотки можно разделить на 6 подтипов на основе экспрессионных характеристик белков, свидетельствующих о фундаментальных генетических поломках, особенностях иммунного окружения. Каждый подтип характеризуется различными клинико-морфологическими характеристиками, биологическими функциями, особенностями иммунного ответа и прогноза. Модели прогноза имеют предсказательный характер.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, орофарингеальная карцинома, суррогатная классификация, p16, p53, PD-L1, лечебный патоморфоз

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования.** Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Самойлова О.В., Демура Т.А., Решетов И.В., Диденко М.И. Клинико-морфологическая классификация плоскоклеточных карцином полости рта и ротоглотки на основе фено-генотипических предикторов. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2024;12(2):47–55

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.47-55

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

头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 是一种多因素疾病, 具有表型和临床异质性。目前, HNSCC的治疗方法选择基于解剖定位、肿瘤分期 (T) 和淋巴结受累 (N), 而没有考虑肿瘤的生物异质性。在TCGA研究中描述了HNSCC最重要的遗传改变, 并根据人乳头瘤病毒 (HPV) 状态和不同的致癌途径划分了两大患者群体。通过使用高通量转录组分析对鳞状细胞癌进行基因分型, 研究个体预测标记, 已经提出了分子分类的变体, 但在临床实践中的使用受到限制。

该研究的目的是探讨舌和口咽部鳞状细胞癌 (SCC) 的分子模式特点, 并形成SCC的预测替代分类。

**材料与方法.** 该研究根据特定的分子模式、HPV状态、免疫反应和形态学预测因素提出了一种替代SCC分类的变体, 区分了几组群体, 以个性化HNSCC患者的治疗策略。

研究结果显示, 基于蛋白表达特性 (这些特性指示基本遗传缺陷和免疫环境的特点) 可以将舌和口咽部SCC患者分类为6个亚型。每种亚型都具有不同的临床和形态学特征、生物功能、免疫反应特点和预后。预测模型具有预测性质。

**关键词:** 鳞状细胞癌, 口咽癌, 替代分类, p16, p53, PD-L1, 治疗病理形态学变化

**利益冲突:** 作者声明没有利益冲突。

**资金支持:** 本研究未获得资金支持。

引用本文: Samoylova S.I., Sukortseva N.S., Samoylova O.V., Demura T.A., Reshetov I.V., Didenko M.I. **Clinical and morphologic classification of squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx based on phenotypic and genotypic predictors. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(2):47–55**

Doi: 10.25792/HN.2024.12.2.47-55

作者负责所提供数据的原创性以及发表说明性材料 (表格、图纸、患者照片) 的可能性。

## Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) является четвертым (более 1 млн новых случаев), наиболее часто встречающимся злокачественным онкологическим заболеванием [1]. Как правило, канцерогенез ПРГШ является многоступенчатым и растянутым во времени процессом, реализуется через десятки лет и протекает на фоне хронических воспалительных заболеваний, обусловлен генетическими и эпигенетическими повреждениями в покровном многослойном эпителии и трансформацией диспластического процесса в ПРГШ. Долгое время основные причины развития рака головы и шеи (РГШ) традиционно связывали с табакокурением и употреблением алкоголя.

В 80-х гг. прошлого столетия появились работы, посвященные роли вируса папилломы человека (ВПЧ) как фактора канцерогенеза плоскоклеточных карцином гортани [2]. В последние годы заболеваемость РГШ, ассоциированным с ВПЧ, возросла. ВПЧ-позитивные карциномы ротоглотки встречаются в 48,1%, заболеваемость варьируется в зависимости от географического региона. Так самая высокая распространенность этого заболевания отмечена в Северной Америке (72,6%) [3]. В исследовании A. Chaturvedi (2011) предполагалось, что к 2030 г. половина случаев РГШ будет связана с ВПЧ [4]. Международным агентством по исследованию рака ВПЧ признан фактором канцерогенеза орофарингеального рака, в связи с чем в 2017 г. ВОЗ выделила орофарингеальную плоскоклеточную, ВПЧ-позитивную карциному в самостоятельную нозологическую форму с отдельным ICD-O code – 8053/3 [5]. Наиболее часто выделяется ВПЧ 16 типа [6, 7], его доля достигает 63% [3].

Впервые важнейшие генетические изменения при ПРГШ описаны в исследовании "The Cancer Genome Atlas" (TCGA) в 2015 г. со стратификацией пациентов в группы в зависимости от ВПЧ статуса [6]: ВПЧ-позитивного и ВПЧ-негативного рака. Каждая из групп характеризуется уникальными мутационными профилями и различными механизмами регуляции клеточного цикла. Среди ВПЧ-негативных опухолей наиболее часто встречающееся и раннее генетическое повреждение – мутации в гене-супрессоре опухолевого роста TP53, утрата функции и инактивация CDKN2A, а также наличие сигнального фенотипа тирозин-киназных рецепторов EGFR/HER [6, 7]. Появление мутантного гена на ранних стадиях опухолевого процесса связано с прогрессированием и инвазивным фенотипом злокачественной опухоли; поэтому идентификация мутантного гена p53 на ранних стадиях некоторых новообразований является фактором прогноза быстрого роста и раннего метастазирования. Из-за высокой специфичности аномальный фенотип гена p53 можно рассматривать как неблагоприятный индикатор прогноза при РГШ, что дает информацию об агрессивном биологическом поведении опухоли [8, 9].

Напротив ВПЧ-позитивные карциномы демонстрировали редкие мутации в TP53 или генетические изменения в CDKN2A.

Вирусный канцерогенез связан с интеграцией вирусной ДНК в ДНК хозяина с последующим синтезом в клетке вирусных онкобелков E6 и E7, что приводит к инактивации белков клеточного цикла p53 и RB (ретинобластомы). Это событие приводит к потере контроля клеточного цикла, нарушению дифференцировки клеток, увеличению мутаций и хромосомной нестабильности, усилению транскрипции клеточного гена INK4a и гиперэкспрессии кодируемого им белка p16 [9], что является подтверждением ВПЧ-позитивного статуса опухоли при иммуногистохимическом (ИГХ) анализе только для карцином орофарингеальной зоны [10–13].

Иммунная система играет важную роль в канцерогенезе. Опухоли с хорошо выраженной лимфоидной инфильтрацией (TILs) ассоциированы с наилучшей выживаемостью, и, напротив, карциномы без или со слабо выраженными лимфоидными инфильтратами, т.н. «холодные опухоли», характеризуются отсутствием опухолеспецифической или дефектной презентации Т-клеточной активации или дефицитом миграции иммунных клеток в опухоль [14]. В исследовании M. Budhwani (2021) показано, что ПКР головы и шеи с иммунной сигнатурой, ассоциированной с Т-клеточными инфильтратами («горячие опухоли») являются предикторами лучшего прогноза по сравнению с опухолями, лишенными такой экспрессии («холодные опухоли») [15]. Иммунное микроокружение плоскоклеточного ВПЧ-ассоциированного рака характеризуется Т-клеточной, CD8+ активацией и другими маркерами иммунной инфильтрации, более высокой экспрессией цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена-4 (CTLA-4), регуляторных Т-клеток (Tregs), повышенной экспрессией PD-L1 по сравнению с ВПЧ-отрицательным ПРГШ [16].

Наилучшие результаты иммунотерапии наблюдались у пациентов с ВПЧ-позитивными карциномами с гиперэкспрессией PD-L1. Так, в исследовании CheckMate 141 пациенты с ВПЧ-ассоциированными и PD-L1-позитивными плоскоклеточными карциномами при применении ниволумаба достигли наибольшей выживаемости: общая выживаемость – ОВ (ОР=0,39, 95% ДИ 0,18–0,81) [17]. В мета-анализе, включающем в себя результаты 11 клинических исследований (1860 пациентов) при иммунотерапии пациентов с ВПЧ-положительными орофарингеальными карциномами получено увеличение ОВ почти в 2 раза по сравнению с пациентами с ВПЧ-негативными раками (11,5 против 6,3 месяца) [18].

Биологическая гетерогенность ПРГШ в зависимости от анатомической локализации, иммунного микроокружения опухоли легла в основу многочисленных классификаций на основе экспрессии генов, профилирования числа копий и ВПЧ статуса с выделением подтипов: атипичский, базальный, классический, мезенхимальный [6, 7, 19].

В нашем исследовании представляем вариант суррогатной классификации ПКР в зависимости от специфических молекулярных профилей, особенности иммунного ответа и мор-

фологических предикторов с выделением типов, что позволит персонализировать стратегию терапии пациентов с ПКР головы и шеи.

Цель исследования – изучение особенностей молекулярного паттерна плоскоклеточного рака (ПКР) языка и ротоглотки с формированием предиктивной суррогатной классификации ПКР.

## Материал и методы

В исследование были включены 207 пациентов с ПКР языка (n=96) и ротоглотки (n=111), пролеченных в Университетской клинической больнице №1 Первого МГМУ им. Сеченова в период 2018–2021 гг. Перед началом лечения больным была выполнена биопсия опухоли с последующим гистологическим исследованием. Все пациенты получили 3 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме TPF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>) в режиме непрерывной 96-часовой инфузии. После трех курсов TPF пациентам были выполнены хирургические резекции с лимфаденэктомией. Группы стратифицированы по нозологической форме, полу, возрасту, стадии опухолевого процесса. Образцы первичных биопсий и хирургических резекций фиксировали в 10% забуференном рН нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической автоматизированной обработке. Микропрепараты толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. При световой микроскопии в биоптатах оценивали гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки в соответствие с критериями классификации ВОЗ опухолей головы и шеи [20]. Иммунофенотипирование проведено на образцах первичной биопсии опухоли. Окраску проводили наборами для BENCHMARK XT (Ventana Medical Systems). В качестве молекулярных мишеней были использованы антитела к биомаркерам p16INK4A и p53(DO-7), PD-L1(22C3). Оценка экспрессии p16 выполнена в соответствие с рекомендациями CAP [21]. Для ИГХ оценки

экспрессии p53 использовано моноклональное антитело p53 (DO-7). Предполагается, что именно этот клон способен выявлять мутированные формы белка p53. p53 считался aberrantным, мутационным типом при выраженной ядерной экспрессии в ≥50% опухолевых клеток или полном отсутствии окрашивания («нулевой иммунофенотип»). Неоднородная ядерная экспрессия p53 от низкой до умеренной расценена как дикий тип (WT) [22]. Экспрессия PD-L1 (22C3) определена с использованием методики комбинированного положительного балла (CPS). В зависимости от значения CPS сформированы 3 группы: отрицательный тест (CPS<1), промежуточная экспрессия (1≤CPS<20) и сильная экспрессия (CPS≥ 20). Степень лечебного патоморфоза после неоадьювантной химиотерапии проведена по модифицированной классификации Е.Ф. Лушниковой и S. Chitose и соавт. с количественной оценкой клеточности опухоли [23, 24].

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона.

## Результаты

Группы пациентов с орофарингеальным раком и ПКР языка были стратифицированы по полу, возрасту, степени распространенности первичной опухоли (pT) и вовлечения регионарных лимфатических узлов (pN). В табл. 1 представлены характеристики всех 207 пациентов. Среди заболевших преобладали мужчины (n=149), средний возраст заболевших составил 58 лет.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с ПКР языка и ротоглотки  
Table 1. Clinical and morphologic characteristics of patients with SCC of the tongue and oropharynx

Параметры <i>Parameters</i>	Категории <i>Categories</i>		Показатели, n (%) <i>Indicators, n (%)</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>
Пол <i>Sex</i>	Женщины	<i>Female</i>	58 (28,0)	22,0–34,7
	Мужчины	<i>Male</i>	149 (72,0)	65,3–78,0
Лечебный патоморфоз <i>Treatment pathomorphosis</i>	1 степень	<i>Grade 1</i>	31 (20,8)	14,6–28,2
	2 степень	<i>Grade 2</i>	39 (26,2)	19,3–34,0
	3 степень	<i>Grade 3</i>	29 (19,5)	13,4–26,7
	4 степень	<i>Grade 4</i>	50 (33,6)	26,0–41,7
p16	Негативный	<i>Negative</i>	129 (62,8)	55,8–69,4
	Позитивный	<i>Positive</i>	78 (36,7)	30,1–43,7
p53	Нулевой	<i>Null</i>	37 (17,9)	12,9–23,8
	Дикий	<i>Wild-type</i>	85 (40,6)	33,8–47,6
	Гиперэкспрессия	<i>Hyperexpression</i>	85 (40,6)	33,8–47,6
Локализация <i>Localization</i>	Язык	<i>Tongue</i>	96 (46,4)	39,4–53,4
	Ротоглотка	<i>Oropharynx</i>	111 (53,6)	46,6–60,6
	Менее 1	<i>Less than 1</i>	53 (24,8)	19,0–31,2
	1–20	<i>1–20</i>	78 (37,9)	31,2–44,9
	Более 20	<i>More than 20</i>	76 (36,9)	30,3–43,9
Исход <i>Outcome</i>	Живой	<i>Alive</i>	159 (74,7)	67,9–80,7
	Смерть	<i>Lethal</i>	48 (25,3)	19,3–32,1
Рецидив <i>Relapse</i>	Нет	<i>No</i>	120 (63,5)	56,2–70,4
	Есть	<i>Yes</i>	87 (35,4)	28,6–42,7

Таблица 2. Суррогатные подтипы ПРГШ в зависимости от локализации опухоли  
Table 2. Surrogate subtypes of HNSCC depending on tumor localization

Локализация Localization	Суррогатный подтип Surrogate subtype						p
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	
Язык, n (%) Tongue, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	34 (87,2)	34 (61,8)	4 (40,0)	22 (66,7)	<0,001* p <sub>1a-2a</sub> <0,001 p <sub>1a-2b</sub> <0,001 p <sub>1a-3a</sub> <0,001 p <sub>1a-3b</sub> <0,001 p <sub>1b-2a</sub> <0,001 p <sub>1b-2b</sub> <0,001 p <sub>1b-3a</sub> =0,003 p <sub>1b-3b</sub> <0,001 p <sub>2a-2b</sub> =0,041 p <sub>2a-3a</sub> =0,010
Ротоглотка, n (%) Oropharynx, n (%)	40 (100,0)	28 (100,0)	5 (12,8)	21 (38,2)	6 (60,0)	11 (33,3)	

Известно, что p16 является суррогатным маркером транскрипционно активного ВПЧ высокого риска и считается лучшим маркером для ИГХ диагностики ВПЧ-позитивной орофарингеальной карциномы [11]. Этот белок известен как ингибитор циклин-зависимой киназы 2A, блокирует переход клеточного цикла от фазы G1 к фазе S, кодируется геном CDKN2A. По данным TCGA, мутации и делеции гена CDKN2A имелись в 58% случаев ВПЧ-негативного ПРГШ [6]. Аномальный паттерн ИГХ окрашивания p16 при плоскоклеточных карциномах полости рта возможно рассматривать как маркер повреждения CDKN2A. В исследовании I.M. Schaefer (2017) делеция CDKN2A сопровождалась утратой экспрессии p16 (p=0,0001) и, напротив, сильное окрашивание p16 не коррелировало с изменениями CDKN2A [20].

В нашем исследовании утрата экспрессии p16 (ингибитор циклинзависимых киназ) в плоскоклеточных карциномах языка и ротоглотки обнаружена в 63% случаев. Аномальный паттерн окрашивания p53 обнаружен более чем у половины (58%) пациентов, 75% пациентов имели положительную экспрессию PD-L1, причем гиперэкспрессия была обнаружена у 37% пациентов.

В зависимости от варианта экспрессии белков p16 и p53, демонстрирующих повреждение кодирующих их генов TP53 и CDKN2A, а также и уровня PD-L1 сформирована суррогатная классификация, представленная на схеме 1.

Схема 1. Классификационная схема ПРГШ:

I. Вирус ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный)  
(a) подтип a (p16+, p53 (WP), гиперэкспрессия PD-L1 положительный;

(b) подтип b (p16+, p53 мутированный, PD-L1 вариабельная экспрессия).

II. Иммуногенный

(a) подтип a (p16-, PD-L1 положительный, p53 (WP);

(b) подтип b (p16-, PD-L1 положительный, p53 мутированный).

III. Дважды негативный

(a) подтип a (p16-, PD-L1 менее 1, p53 (WP);

(b) подтип b (p16-, PD-L1 менее 1, p53 мутированный),

p53 мутированный – гиперэкспрессия или «0» иммунофенотип

Вирус-ассоциированные подтипы ПКР были локализованы в орофарингеальной зоне, связаны с ВПЧ инфекцией и различались между собой вариантами экспрессии белка p53. Иммуногенные подтипы чаще локализовались в языке и также различались между собой степенью повреждения TP53. Такой же принцип классификации положен в основу подтипов дважды негативного рака. При этом подтип дважды негативного рака с диким типом экспрессии p53 обнаружен у 60% пациентов с раком ротоглотки и у 40% пациентов с раком языка. Пациенты с мутированным белком в группе дважды негативного рака распределены при раке языка и ротоглотки в соотношении 3:1. Между локализацией опухолевого процесса и суррогатным подтипом плоскоклеточных карцином установлены статистические значимые различия (p<0,001) с использованием критерия согласия Пирсона.

Произведена оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в опухоли по выраженности морфологических признаков лечебного патоморфоза (табл. 3).

Таблица 3. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа  
Table 3. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx depending on surrogate subtype

Параметр Parameter	Степень Grade	Суррогатный подтип Surrogate subtype						p
		1a	1b	2a	2b	3a	3b	
Лечебный патоморфоз, n (%) Treatment pathomorphosis, n (%)	1 степень Grade 1	6 (18,8)	2 (12,5)	2 (6,9)	6 (15,8)	3 (50,0)	12 (46,2)	0,004* p <sub>1a-3b</sub> =0,004 p <sub>2a-3b</sub> =0,010
	2 степень Grade 2	3 (9,4)	4 (25,0)	8 (27,6)	12 (31,6)	1 (16,7)	10 (38,5)	
	3 степень Grade 3	7 (21,9)	2 (12,5)	8 (27,6)	9 (23,7)	1 (16,7)	2 (7,7)	
	4 степень Grade 4	16 (50,0)	8 (50,0)	11 (37,9)	11 (28,9)	1 (16,7)	2 (7,7)	

Примечание. \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note. \* – differences are statistically significant (p<0,05).

**Таблица 4. Оценка ОВ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа**  
**Table 4. OS assessment in squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx according to surrogate subtype**

Исход Outcome	Суррогатный подтип Surrogate subtype						p
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	
Живой, n (%) Alive, n (%)	36 (90,0)	23 (85,2)	31 (88,6)	37 (80,4)	6 (60,0)	7 (23,3)	<0,001* p <sub>1a-3b</sub> <0,001 p <sub>1b-3b</sub> <0,001 p <sub>2a-3b</sub> <0,001 p <sub>2b-3b</sub> <0,001
Смерть, n (%) Lethal, n (%)	4 (10,0)	4 (14,8)	4 (11,4)	9 (19,6)	4 (40,0)	23 (76,7)	

Примечание. \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note. \* – differences are statistically significant (p<0,05).

**Таблица 5. Оценка БРВ в плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки в зависимости от суррогатного подтипа**  
**Table 5. RFS assessment in squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx according to surrogate subtype**

Рецидив Relapse	Суррогатный подтип Surrogate subtype						p
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	
Нет, n (%) No, n (%)	34 (85,0)	18 (69,2)	31 (88,6)	26 (57,8)	5 (50,0)	5 (16,1)	<0,001* p <sub>1b-3b</sub> =0,001 p <sub>2b-3b</sub> =0,009
Есть, n (%) Yes, n (%)	6 (15,0)	7 (26,9)	4 (11,4)	18 (40,0)	5 (50,0)	26 (83,9)	

Примечание. \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Note. \* – differences are statistically significant (p<0,05).

Полный патоморфоз обнаружен у половины пациентов с вирус-ассоциированным раком ротоглотки, тогда как в группе двойного негативного рака полный лечебный ответ зарегистрирован у каждого четвертого пациента. Также наибольший эффект от неoadъювантной химиотерапии получили пациенты с иммуногенным типом плоскоклеточных карцином (38% и 29%). Выраженность лечебного патоморфоза статистически достоверно различается в различных суррогатных подтипах плоскоклеточных карцином языка и ротоглотки.

Выполнен анализ данных 3-летней ОВ в зависимости от суррогатного подтипа плоскоклеточных карциномах полости рта и ротоглотки (табл. 4).

Период наблюдения за пациентами составил 36 месяцев. К концу периода наблюдения у 25% пациентов наступила смерть. Однако в группе с диким типом экспрессии p53 вирус-ассоциированного и иммуногенного подтипов ПРГШ летальность составила всего 10–11%, с мутированным p53 – 15–20% соответственно. Летальность максимальных значений зарегистрирована в группе двойного негативного рака, достигая 80% в группе с мутированным профилем экспрессии p53.

Также был проведен анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) при различных суррогатных подтипах (табл. 5).

Рецидив болезни возник у каждого третьего пациента с ПКР языка и ротоглотки. Однако этот показатель варьировался в зависимости от суррогатного подтипа плоскоклеточных карцином. БРВ зарегистрирована у 85% пациентов с вирус-ассоциированным раком, у 89% пациентов с иммуногенным типом и дикой экспрессией p53, тогда как аббертанный иммунофенотип p53 в группе вирус-ассоциированных и иммуногенных раков снижал БРВ до 69–59% соответственно. В группе двойных негативных карцином БРВ составила 16%.

При оценке риск смерти увеличивался при наличии дважды негативного рака 3a в 4,749 раза, дважды негативного рака 3b в 10,893 раза (табл. 6).

## Обсуждение

Несмотря на то, что 90% злокачественных новообразований головы и шеи имеют строение ПКР, клиническое течение этого грозного заболевания весьма вариабельно и зависит не только от анатомической локализации и распространения опухолевого процесса. Классификация ВОЗ 4–5-го пересмотров [5, 20] и TNM классификация опухолей головы и шеи 8-го пересмотра [26] рассматривает ПРГШ как 2 клинически различных подтипа: ВПЧ-

**Таблица 6. Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов**  
**Table 6. Changes in mortality risks depending on the influence of individual factors**

Фактор риска Risk factor	Нескорректированный Unadjusted		Скорректированный Adjusted	
	ОР; 95% ДИ RR; 95% CI	p	ОР; 95% ДИ RR; 95% CI	p
1b	1,599; 0,400–6,396	0,507	1,599; 0,400–6,396	0,507
2a	1,006; 0,251–4,028	0,994	1,006; 0,251–4,028	0,994
2b	2,106; 0,649–6,841	0,215	2,106; 0,649–6,841	0,215
3a	4,749; 1,186–19,019	0,028*	4,749; 1,186–19,019	0,028*
3b	10,893; 3,744–31,695	< 0,001*	10,893; 3,744–31,695	< 0,001*

Примечание. \* – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

Note. \* – influence of the predictor is statistically significant (p<0,05).

позитивного и ВПЧ-негативного и связывает это с особенностями вирусного канцерогенеза, различиями в механизмах и путях регуляции клеточного цикла и, как следствие, уникальными биологическими и клиническими свойствами этих подгрупп. Но эти различия касаются только орофарингеальной зоны и не дают понимания стратегии терапии остальных когорт пациентов с ПРГШ. Широко известны результаты генетического профилирования плоскоклеточных карцином, отдельных предиктивных маркеров с попытками создания молекулярных классификаций с использованием высокопроизводительного транскриптомика анализа. Однако их применение в клинической практике ограничено из-за сложности и длительности выполнения, высокой стоимости диагностических тестов. В настоящее время все пациенты с ПРГШ лечатся вариabельными комбинациями методов лучевой и химиотерапии, хирургии только на основании стадии и анатомической локализации опухоли без учета молекулярной биологии опухоли.

По результатам нашего ретроспективного клинко-морфологического исследования предлагаем суррогатную классификацию подтипов ПРГШ, основанную на применении ИГХ маркеров, выбор которых определен в результате интегративной оценки связи между p16INK4A статусом, ВПЧ инфекцией, мутационным профилем p53, экспрессией PD-L1, патоморфологической оценкой эффективности индукционной химиотерапии и клиническим течением болезни.

Известно, что универсальным маркером вирусного канцерогенеза орофарингеальных карцином является гиперэкспрессия белка p16 при ИГХ методе диагностики. В то же время оценка экспрессии p16 при плоскоклеточных карциномах языка может быть интерпретирована как маркер геномного повреждения CDKN2A, поскольку делеция CDKN2A и аномальный паттерн экспрессии p16 при ИГХ окрашивании коррелируют между собой [25].

Мутации в гене TP53 встречаются наиболее часто, в 75% случаев. Аббератный тип экспрессии p53 при ИГХ окрашивании коррелирует с наличием мутированного TP53, агрессивным поведением опухоли со снижением ОВ и БРВ. О 100% чувствительности и специфичности ИГХ метода как способа детекции мутации TP53 сообщено в ряде работ при ВПЧ-ассоциированных и ВПЧ-негативных карциномах других локализаций [27, 28]. Аббератный иммунофенотип включал в себя как гиперэкспрессию p53, так и «нулевой иммунофенотип», что, возможно, связано с деградацией накопленного мутантного p53 белком E6 HPV16 посредством пути убиквитинирования или просто вызвано разрушительной мутацией TP53 в ядре [9]. Предполагается, что именно такие паттерны ИГХ окрашивания надежно предсказывают мутации TP53 без генетического тестирования.

Значение иммунного микроокружения опухоли, ее иммунной инфильтрации сложно переоценить. ПКР с иммунной сигнатурой, ассоциированной с Т-клеточными инфильтратами («горячие опухоли») являются предикторами лучшего прогноза по сравнению с опухолями, лишенными такой экспрессии («холодные опухоли») [15]. К т.н. «горячим» опухолям следует отнести группу ВПЧ-позитивных карцином с воспалительной (мезенхимальной) дифференцировкой, характеризующейся лучшей выживаемостью, чем классический фенотип ВПЧ-позитивных карцином с кератинизацией и более высокой пролиферацией [7]. Повышенная экспрессия PD-L1 в ВПЧ-позитивном раке связана с особенностями иммунного микроокружения Т-клеточной, CD8+ активацией, более высокой экспрессией цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена-4 (CTLA-4), регуля-

торных Т-клеток (Tregs), иммунофенотипом класса активного иммунитета, показавшего потенциальный ответ на блокаду запрограммированной гибели клеток [16, 29]. В настоящее время ингибиторы иммунных контрольных точек широко применяются при лекарственной терапии плоскоклеточных карцином головы и шеи, являясь дополнением или альтернативой системной химиотерапии, назначаемой в настоящее время независимо от особенностей канцерогенеза, ВПЧ статуса, иммунного микроокружения плоскоклеточных карцином. Наилучшие результаты наблюдались у пациентов с ВПЧ-ассоциированными и PD-L1 позитивными плоскоклеточными карциномами [17, 18]. Уровень экспрессии ингибитора иммунных точек следует рассматривать не только как прогностический биомаркер оценки ответа на иммунотерапию, но и как предиктор более благоприятного течения болезни, особенно при ВПЧ-позитивных карциномах.

Результаты нашего исследования показали, что пациентов с ПКР языка и ротоглотки можно разделить на 6 подтипов на основе экспрессионных характеристик белков, свидетельствующих о фундаментальных генетических поломках, особенностях иммунного окружения. Каждый подтип имеет различные клинко-морфологические характеристики, биологические функции, особенности иммунного ответа и прогноз. Модели прогноза обладают предсказательным характером.

Вирус-ассоциированный (ВПЧ-ассоциированный) тип состоит из двух подтипов, различающихся вариантами экспрессии белка p53: «дикий» и аббератный иммунофенотип, встречающиеся в 19,5 и 13,7%. Этот тип соответствует ВПЧ-позитивному орофарингеальному раку (ICD-O -8086/3) с позитивной экспрессией белка p16 в опухолевых клетках. Гистологическая картина этого варианта карцином обладает своими характерными морфологическими особенностями [30]. Как правило, это неороговевающая или слабо неороговевающая карцинома, растущая из эпителия крипт, с формированием гнезд и долек под покровным эпителием, некрозом в центральных участках, строма опухоли – с обилием лимфоидных инфильтратов, проникающих в опухолевые комплексы. В опухоли большое количество фигур митозов и апоптоза. Покровный многослойный эпителий без признаков дисплазии. В метастазах часто имеется кистозная трансформация. Как правило, все ВПЧ-позитивные карциномы обладают позитивной экспрессией PD-L1 с оценкой промежуточная и сильная экспрессия. Индукционная терапия карцином этого типа эффективна: полный патоморфологический ответ имелся у половины пациентов, неполный (pPR) III ст – у 22% при «диком» типе экспрессии, у 12% при абберантном статусе p53. Пациенты этой группы WT p53 имели самую высокую ОВ и БРВ – 90 и 85% соответственно. Мутированный профиль p53 снижал ОВ до 85%, БРВ до 70%.

Иммуногенный подтип – самый распространенный в нашем исследовании, составил 45,8% в соотношении подтипов a/b 19,0/26,8% в зависимости от типа экспрессии белка p53. Чаще всего локализуется в языке (87,2% подтип a, 62% подтип b); в ротоглотке встречается реже (12,8% подтип a, 38,2% подтип b). При локализации в орофарингеальной зоне относится к ВПЧ-негативным орофарингеальным карциномам. Гистологически эти опухоли ротоглотки и подвижной части языка имеют строение классической плоскоклеточной карциномы различной степени злокачественности, G1-3. Карциномы этой группы не экспрессируют белок p16INK4A, характеризуются промежуточной и сильной экспрессией PD-L1. Клинико-морфологические

особенности карцином иммуногенного типа схожи с вирус-ассоциированным типом плоскоклеточных карцином (подтип а): обладают высокой чувствительностью к индукционной химиотерапии (pCR, полный патоморфоз IV ст. у 38%; pPR III ст. у 28%); высокой ОБ и БРВ (87%). При мутированном профиле белка p53 эффективность индукционной терапии была низкой: полного лечебного патоморфоза (pCR) удалось достичь лишь у 29% пациентов, частичного pPR III ст. – у каждого четвертого пациента (24%). ОБ снизилась на 7% и составила 80%, а БРВ уменьшилась в 1,5 раза и составила 58%.

Дважды негативный тип – третий по распространенности, частота встречаемости его в нашем исследовании составила 21%, соотношение подтипов а/б – 4,9/16,1%. Подтип а чаще локализуется в ротоглотке (60%), подтип б – в языке (68%). Карциномы этой группы не экспрессируют белок p16INK4A, характеризуются негативной или слабой экспрессией PD-L1; микроскопически имеют строение классической плоскоклеточной карциномы различной степени злокачественности, G1-3 или других гистологических подтипов плоскоклеточных карцином. Именно в этой группе пациентов зарегистрирована низкая эффективность индукционной химиотерапии, агрессивное течение болезни. Индукционная химиотерапия при дважды негативном типе плоскоклеточных карцином малоэффективна: полный лечебный патоморфоз (pCR) зарегистрирован у 17%, частичный pPR III ст. – у 17% пациентов при «диком» варианте экспрессии p53. У пациентов с мутированным профилем дважды негативного рака (подтип б) pCR достигнут только у 8%, частичный pPR III ст. – у 8%, ОБ у пациентов с двойным негативным, подтип а – у 40%, а при подтипе б с аббератным иммунофенотипом p53 летальность увеличилась в 2 раза, до 78%. Такое же соотношение получено и при оценке БРВ: подтип а – у 50%, подтип б – у 84%. При прогнозировании риск смерти увеличивался при наличии паттерна дважды негативного рака 3а в 4,749 раза, дважды негативного рака 3б в 10,893 раза.

## Выводы

ПКР ротоглотки и языка может быть подразделен на суррогатные молекулярно-биологические группы с различным клиническим и прогностическим течением болезни. Использование валидных ИГХ тестов с оценкой экспрессии p16 и p53 как косвенной экстраполяции генетических повреждений представляет собой клинически доступную и полезную методику диагностики этих прогностических групп. Оптимальная панель прогностических и таргетных молекулярных биомаркеров p16, p53, PD-L1 с формированием суррогатных молекулярно-биологических паттернов может быть использована для стратификации пациентов по группам риска и определения дополнительных критериев индивидуального выбора стратегии комплексной терапии (лучевая терапия, индукционная химиотерапия, модификация адъювантной терапии, иммунотерапия, применения новых менее инвазивных хирургических техник) ПРГШ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс].* <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> (дата обращения 04.05.2024).

2. *Syrjänen K., Syrjänen S., Pyrhönen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1982;44(6):323–34. Doi: 10.1159/000275612. [PMID: 6292810].*
3. *Lu Y., Clifford G.M., Fairley C.K., et al. H. Human papillomavirus and p16INK4a in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Cancer. 2024;154(5):830–41. Doi: 10.1002/ijc.34763.*
4. *Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J. Clin. Oncol. 2011;29(32):4294–301. Doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.*
5. *El-Naggar A.K., Chan J., Grandis J.R., et al. World Health Organization classification of head and neck tumours. 4th ed., Lyon: IARC. 2017.*
6. *Cancer Genome Atlas Network; Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature. 2015;517(7536):576–82. <https://doi.org/10.1038/nature14129>.*
7. *Keck M.K., Zuo Z., Khattri A., et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. Clin. Cancer Res. 2015;21(4):870–81. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481.*
8. *Bădulescu F., Bădulescu A., Crișan A., et al. Study of the diagnosis and treatment of cancer located in the head and neck and correlation with expression of prognostic markers. Rom. J. Morphol. Embryol. 2013;54(3):487–97.*
9. *Wang Z., Xia R.H., Ye D.X., et al. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogeneses for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. PLoS One. 2016;11(10):e0164491. Published 2016 Oct 17. Doi: 10.1371/journal.pone.0164491.*
10. *Rothenberg S.M., Ellisen L.W. The molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. J. Clin. Invest. 2012;122(6):1951–7. Doi: 10.1172/jci59889.*
11. *Sedghizadeh P.P., Billington W.D., Paxton D., et al. Is p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2016;54:15–27. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.01.002.*
12. *Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N. Engl. J. Med. 2010;363(1):24–35. Doi: 10.1056/NEJMoa0912217.*
13. *Shyamsundar V., Thangaraj S.V., Krishnamurthy A., et al. Exome Sequencing with Validations and Expression of p16/CDKN2A Shows no Association with HPV in Oral Cancers. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2022;23(1):191–200. Published 2022 Jan 1. Doi: 10.31557/APJCP.2022.23.1.191.*
14. *Bonaventura P., Shekarian T., Alcazer V., et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. Front. Immunol. 2019;10:168. Published 2019 Feb 8. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00168.*
15. *Budhwani M., Turrell G., Yu M., et al. Immune-Inhibitory Gene Expression is Positively Correlated with Overall Immune Activity and Predicts Increased Survival Probability of Cervical and Head and Neck Cancer Patients. Front. Mol. Biosci. 2021;8:622643. Published 2021 Mar 23. Doi: 10.3389/fmolb.2021.622643.*
16. *Julian R., Savani M., Bauman J.E. Immunotherapy Approaches in HPV-Associated Head and Neck Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(23):5889. Published 2021 Nov 23. Doi: 10.3390/cancers13235889.*
17. *Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018;81:45–51. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008RL.*
18. *Galvis M.M., Borges G.A., Oliveira T.B., et al. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit.*



- Rev. Oncol. Hematol. 2020;150:102966. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102966.
19. Jiang M., Gu X., Xu Y., et al. Metabolism-associated molecular classification and prognosis signature of head and neck squamous cell carcinoma. *Heliyon*. 2024;10(6):e27587. Published 2024 Mar 7. Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27587.
  20. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [дата обращения 04.05.2024]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.9). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>.
  21. Head and Neck Biomarker Reporting Template [Электронный ресурс]: URL: [https://documents.cap.org/protocols/HN.Bmk\\_2.2.0.0.REL\\_CAPCP.pdf?\\_gl=1\\*3z2h95\\*\\_ga\\*MTE2ODAxNDgyMC4xNzEzMDExMTzc3\\*\\_ga\\_97ZFJSQOQX\\*MTcxNDgyMDAxMC40LjEuMTcxNDgyMDA2Ny4wLjAuMA](https://documents.cap.org/protocols/HN.Bmk_2.2.0.0.REL_CAPCP.pdf?_gl=1*3z2h95*_ga*MTE2ODAxNDgyMC4xNzEzMDExMTzc3*_ga_97ZFJSQOQX*MTcxNDgyMDAxMC40LjEuMTcxNDgyMDA2Ny4wLjAuMA).
  22. Köbel M., Kang E.Y. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual 9 Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(1):32–40. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000725.
  23. Grabovoi A.N., Tarasova T.O., Koshubarova M.V. Histological assessment of tumor response to chemotherapy/radiation therapy. *Clin. Oncol*. 2012;2:138–43.
  24. Chitose S., Chijiwa H., Maeda A., et al. Evaluation of overall tumor cellularity after neoadjuvant chemotherapy in patient with locally advanced hypopharyngeal cancer. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2012;269(11):2391–9. Doi: 10.1007/s00405-011-1915-1.
  25. Schaefer I.M., Hornick J.L., Sholl L.M., et al. Abnormal p53 and p16 staining patterns distinguish uterine leiomyosarcoma from inflammatory myofibroblastic tumour. *Histopathol*. 2017;70(7):1138–46. Doi: 10.1111/his.13176.
  26. TNM: Classification of malignant tumors. Edited by J.D. Briery et al.; translated from English and scientific ed. by E.A. Dubova, K.A. Pavlov. 2nd ed. in Russian. M., 2018. 344 p.: 14.0 cm. Translation of the ed. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. ISBN 978-5-98657-063-1. [TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. М., 2018. 344 с.: 14,0 см. Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. ISBN 978-5-98657-063-1. (In Russ.)].
  27. Tessier-Cloutier B., Kortekaas K.E., Thompson E., et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod. Pathol*. 2020;33(8):1595–605. Doi: 10.1038/s41379-020-0524-1.
  28. Zhu X., Jamshed S., Zou J., et al. Molecular and immunophenotypic characterization of anal squamous cell carcinoma reveals distinct clinicopathologic groups associated with HPV and TP53 mutation status. *Mod. Pathol*. 2021;34(5):1017–30. Doi: 10.1038/s41379-020-00729-y.
  29. Crosta S., Boldorini R., Bono F., et al. PD-L1 Testing and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Multicenter Study on the Diagnostic Reproducibility of Different Protocols. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2):292. Published 2021 Jan 14. Doi: 10.3390/cancers13020292.
  30. Westra W.H. The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin. Diagn. Pathol*. 2015;32(1):42–53. Doi: 10.1053/j.semmp.2015.02.023.

Поступила 20.12.2023

Получены положительные рецензии 12.02.24

Принята в печать 05.03.24

Received 20.12.2023

Positive reviews received 12.02.24

Accepted 20.12.2023

### Информация об авторах:

Самойлова С.И. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6; тел.: +7(985) 684-33-52; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

Сукорцева Н.С. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Самойлова О.В.— Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7142>.

Диденко М.И. — Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Адрес: 129128, Москва, ул. Будайская 2, стр. 13. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

Демура Т.А. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ. Адрес: 119435 Москва, Большая Пироговская, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

Решетов И.В. — Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Университетская клиническая больница №1, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Кафедра онкологии и реконструктивной пластической хирургии ФГБОУ «ИПК ФМБА России», Москва. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.

### Information about the authors:

S.I. Samoilova — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow; tel: +7 (985) 684-33-52; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>.

N.S. Sukortseva — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

O.V. Samoylova — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7142>.

M.I. Didenko — Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”. Address: buil. 13, Budaiskaya 2, Moscow, 129128, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

T.A. Demura — Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Bolshaya Pirogovskaya str., 119435 Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>.

I.V. Reshetov — University Clinical Hospital No.1, Levshin Institute of Cluster Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>.