



О.С. Диль¹, Д.Е. Кульбакин¹, Е.Л. Чойнзон^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, А.А. Черняков¹

Беременность и рак полости рта

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск
²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

O.S. Dil¹, D.E. Kulbakin¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, A.A. Chernyakov¹

Pregnancy and Oral Cancer (Literature Review)

¹Cancer Research Institute – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В статье представлен современный анализ литературы по частоте встречаемости и особенностях клинического течения рака полости рта на фоне беременности. Рак полости рта в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи. Представлена взаимосвязь возникновения рака полости рта на фоне беременности в зависимости от различных факторов, укладываемых в теории. Выявлено, что рак полости рта у женщин в период гестации ассоциирован с менее благоприятным течением: быстро прогрессирует на фоне проводимой терапии, а также характеризуется высокой способностью к метастазированию.

Ключевые слова: рак полости рта; беременность; прогрессирование; рак языка; гестация

Для цитирования: Диль О.С., Кульбакин Д.Е., Чойнзон Е.Л., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Беременность и рак полости рта. *Вопросы онкологии*. 2023;69(5):1014–1020. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1014-1020

Introduction. The article provides a contemporary analysis of literature concerning the occurrence and specific characteristics of the clinical course of oral cancer (OC) during pregnancy. Currently, OC holds a prominent position among head and neck malignant neoplasms. The article explores the connection between the development of OC during pregnancy and various factors that align with existing theories. The findings reveal that OC in pregnant women tends to have a more unfavorable course: it progresses rapidly despite treatment and exhibits a heightened propensity for metastasis.

Keywords: oral cancer; pregnancy; progression; tongue cancer; gestation

For citation: Dil OS, Kulbakin DE, Choinzonov EL, Chernyshova AL, Chernyakov AA. Pregnancy and oral cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(5):1014–1020. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1014-1020

✉ Контакты: Чернышова Алена Леонидовна, alacher@list.ru

Введение

Рак полости рта (РПР), в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи [1]. Среди наиболее распространенных видов рака в мире, РПР в совокупности занимает 18-е место. В 2020 г. глобальная заболеваемость РПР оценивалась на уровне 377 713 новых случаев и 177 757 случаев смерти. Распространенность злокачественных опухолей этой локализации среди населения закономерно растет. Рак губ и рак ротовой полости очень распространены в Южной Центральной Азии (например, в Индии, Шри-Ланке и Пакистане), а также в Меланезии (Папуа-Новая Гвинея, с самым высоким уровнем заболеваемости среди обоих полов в мире), что связано с канцерогенным эффектом на слизистую полости рта при жевании ореха бетеля, который распространен в этих странах.

Это также основная причина смерти от рака среди мужчин в Индии. Показатели заболеваемости также высоки в Восточной и Западной Европе и в Австралии/Новой Зеландии и связаны с употреблением алкоголя, курением табака, инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

В России за 2021 г. показатель распространенности РПР составил 30,8 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует 16 месту среди всех злокачественных новообразований. В 2011 г. данный показатель составлял 23 на 100 тыс. населения (18 место). По показателю летальности в течение года с момента установления диагноза РПР занимает 7-ое место и составляет 27,8 на 100 тыс. на 2021 г. Одним из объяснений низкой выживаемости пациентов с РПР является то, что процент регистрации на III–IV стадии из числа впервые выявленных случаев составляет 65 %, тогда как на I–II стадии — всего 35 % [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2005) классифицирует предраковые поражения в зависимости от степени дисплазии на легкие, средние, тяжелые и карциному *in situ*.

Плоскоклеточный рак (squamous cell carcinoma — SCC) составляет более 90 % всех случаев рака полости рта. Предраковыми поражениями являются лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай полости рта и подслизистый фиброз полости рта, имеющие разный потенциал для злокачественной трансформации [4].

Большинство случаев РПР локализуется на языке и слизистой дна полости рта, что связано с повышенной концентрацией канцерогенов в нижних отделах полости рта, где они длительно воздействуют на тонкую и неороговевающую слизистую оболочку [5, 6, 7, 8]. Данная оболочка менее устойчива к канцерогенному действию, что приводит к развитию онкологического процесса в этой области [9]. Практически 45 % случаев рака языка возникают на средней трети боковой его поверхности, а 25 % — на задней трети или в области корня языка, в 20 % — на передней трети, и очень редко на спинке.

Рак языка на ранних стадиях может проявляться по-разному: часто опухоль является экзофитной и проявляется как изъязвление с инфильтрацией в подлежащую мышцу, несколько позже развивается более типичная картина язвенной формы роста опухоли с глубокой инфильтрацией и приподнятыми краями, при этом дно язвы, как правило, уплотненно, кровоточит и нередко отмечаются участки некроза. Ввиду раннего регионарного метастазирования рака языка у части пациентов может быть единственным проявлением увеличение лимфатических узлов шеи.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости плоскоклеточным раком языка среди молодого населения [10, 11, 12]. Эти данные были дополнительно подтверждены глобальным исследованием, специально посвященным карциномам языка и включающим в общей сложности 22 реестра опухолей. В 14 из 22 исследованных регистров было выявлено ежегодное увеличение заболеваемости от 0,4 % до 3,3 %, которое было значительно выше в группе пациентов моложе 45 лет [13]. Отмечено увеличение заболеваемости более высокими темпами у молодых женщин, чем у мужчин [12, 14].

Учитывая то, что основными известными факторами риска являются употребление табака (включая бездымный табак) и алкогольных напитков, что более характерно для мужского населения, это позволяет предположить возможную роль новых этиологических или генетических факторов у лиц женского пола, приводящих к канцерогенезу.

Было высказано предположение, что РПР, встречающийся у молодых некурящих является отдельной нозологией, со своей патофизиологической и генетической спецификой, по сравнению с опухолевыми процессами у пожилых курящих пациентов. Согласно оценке геномных aberrаций, в этой конкретной популяции, было обнаружено меньшее количество мутаций p53, более низкая частота делеций CDKN2A и более низкая скорость увеличения и потери генетического материала. Судя по всему, у молодых некурящих пациентов с РПР геномная нестабильность выражена в меньшей степени в сравнении с типичными пациентами [15].

С 2007 г. ВПЧ онкогенного 16 типа также был признан фактором риска для плоскоклеточных карцином ротовой полости, где преобладают рак миндалин и основания языка [16, 17, 18, 19, 20]. Однако роль этого вируса менее значима в развитии РПР, чем в случае рака ротоглотки.

Рядом авторов изучены другие независимые факторы риска РПР у молодых пациентов, такие как хроническая травма слизистой оболочки, плохая гигиена полости рта или неадекватный стоматологический статус [21, 22].

К хроническим травмам слизистой оболочки полости рта относятся повреждения из-за сломанных и/или острых зубов, плохо подобранных зубных протезов, имплантатов и парафункциональных привычек (например, сосание слизистой оболочки полости рта, высовывание языка) [23]. Патогенетически установлено, что хроническое воспаление вызывает высвобождение различных цитокинов, которые запускают окислительный стресс с повреждением клеточной ДНК, что и является пусковым фактором развития злокачественной опухоли [24].

Некоторые авторы сообщают, что молодые пациенты имеют более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентами пожилого возраста [25, 26, 27, 28, 29]. Также отмечено, что у женщин риск неблагоприятных исходов выше, чем у мужчин, что может указывать на вероятное влияние ранее неизученных факторов риска [30, 31].

Рак, ассоциированный с беременностью, возникает во время беременности или в течение 1 года после родов. Заболеваемость раком во время беременности относительно невелика и составляет 0,02–0,1 % всех беременностей [32]. В частности, среди опухолей головы и шеи, возникающих у беременных, особое место занимают 4 типа опухолей: рак гортани, рак щитовидной железы, меланомы и злокачественные лимфомы головы и шеи. Из них наиболее распространены являются меланомы, за которыми следуют лимфомы, карциномы щитовидной

железы и карциномы гортани. Есть данные, свидетельствующие о том, что меланомы у беременных женщин имеют более агрессивное течение, чем меланомы аналогичных стадий у небеременных [33]. В одном ретроспективном исследовании описано влияние беременности на прогноз карциномы носоглотки. Полученные результаты показали, что беременность оказала крайне неблагоприятное влияние, причем пятилетняя выживаемость у них составила всего 11 % [34].

Ожидается, что заболеваемость раком во время беременности будет увеличиваться, в основном в результате устойчивой тенденции откладывать беременность до позднего репродуктивного возраста, когда заболеваемость раком возрастает, а также за счет появления потенциальных новых факторов риска, таких как марихуана и микроорганизмы, включая вирусы, наблюдаемые у пациентов с плоскоклеточным раком.

Вопрос о том, играет ли беременность какую-либо роль в возникновении плоскоклеточного РПР, а также существуют ли специфические проопухолевые состояния, вызванные беременностью, в настоящее время открыт и остается без ответа.

Известно, что в первые 20 недель беременности происходит гормональная супрессия иммунной системы и повышается толерантность к антигенной ткани из-за действия эстрогена, прогестерона и хорионического гонадотропина человека [35], а угнетение иммунитета в свою очередь вызывает недостаточность местного контроля и развитие отдаленных метастазов. Установлено, что эстроген и прогестерон способствуют развитию латентной карциномы молочной железы в активную форму в период иммуносупрессии.

Достаточно большая часть исследований была сконцентрирована вокруг изучения роли гормонов при раке области головы и шеи. Опухолевые клетки аденокарциномы слюнной железы сверхэкспрессируют рецепторы эстрогенов [36] и белок, связывающий рецептор эстрадиола [37]. Рецепторы эстрогена также были обнаружены и в опухолевых клетках меланомы [35]. Некоторые исследования показали отсутствие рецепторов эстрогена (estrogen receptor — ER) и прогестерона (progesterone receptor — PR) в клетках плоскоклеточного РПР [38]. Тем не менее, другие сообщают об экспрессии этих рецепторов в большинстве случаев плоскоклеточных опухолей слизистых полости рта, а самая высокая выживаемость в этом исследовании была в группе ER (+) / PR (-) [39]. В ближайшие годы будет крайне важно исследовать экспрессию рецепторов эстрогена/прогестерона у беременных женщин с раком полости рта, в частности, раком

языка, т. к. это может привести к изменениям в методах лечения и контроля над рождаемостью.

Также существует гипотеза о том, что гормонально-индуцированные изменения во время беременности могут опосредованно способствовать пролиферации плоского эпителия, но пока не установлено, существует ли биологическая предрасположенность к плоскоклеточному раку ротовой полости во время беременности [40].

Молекулярный анализ опухолей, возникающих во время беременности, мог бы дать предположения относительно причинно-следственной связи. Однако только одна публикация о четырех беременных пациентках с раком языка включала молекулярный анализ. В этом исследовании отмечена сверхэкспрессия p53 при прогрессии опухолевого процесса. Все опухоли были отрицательными в отношении ВПЧ, p16, рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора 2 эпидермального фактора роста человека. Биомаркеры агрессивных опухолей не коррелировали с достигаемыми онкологическими результатами во время беременности [40]. Проведение молекулярного анализа крайне необходимо женщинам, заболевшим раком, ассоциированным с беременностью.

Беременность вызывает физиологические изменения, которые могут способствовать росту новообразований. Среди данных состояний можно выделить изменения в сосудистых сетях, высокий метаболизм, увеличение циркулирующих факторов роста и усиленные гормональные реакции, опосредованные через рецепторы эстрогена и прогестерона [41, 42, 43]. Это также может быть причиной, по которой беременность оказывает неблагоприятное воздействие на течение и исход плоскоклеточного РПР.

Неопластический рост, инвазия и метастазирование зависят от неоангиогенеза. Стимулирование образования кровеносных сосудов опосредуется через гиперэкспрессию опухолевыми клетками факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Плацентарный фактор роста (placental growth factor — PGF) представляет собой клеточный рецептор, относящийся к семейству VEGF. Эта ключевая молекула во время эмбриогенеза достигает очень высоких концентраций в сыворотке крови. Во время беременности основным источником PGF выступают клетки трофобласта. Молекулярный механизм, регулирующий неоваскуляризацию при раке полости рта плохо изучен, однако известно о прямой взаимосвязи высокой экспрессии PGF и матриксной металлопротеазы 9 в опухолевой ткани (измеренная вестерн-блоттингом) с отдаленным метастазированием [44]. Требуется дополнительные специальные исследования, которые дали бы ответ на

вопрос, может ли циркулирующая PGF коррелировать с ускоренным ростом опухоли во время беременности.

Иммунный надзор за опухолями во время беременности также имеет важное значение. Как известно, для формирования иммунной толерантности матери к плоду во время беременности и успешной имплантации эмбриона необходима совокупность многих факторов, часть из них заключается в адекватной секреции эмбрионом человеческого лейкоцитарного антигена G (human leukocyte antigen-G — HLA-G), молекул комплекса гистосовместимости класса Ib и высокого уровня прогестерона [45, 46]. Роль HLA-G также была доказана в канцерогенезе. Например, повышенная концентрация растворимых молекул HLA-G была обнаружена у пациентов с меланомой по сравнению со здоровым контролем [47]. Наблюдалась повышенная экспрессия на опухолевых клетках плоскоклеточного РПП в образцах с ВПЧ инфекцией [48]. Таким образом, экспрессия HLA-G способствует росту опухоли за счет подавления естественного иммунного ответа и инактивации адаптивных иммунных реакций. Имеет ли место иммунотолерантность опухоли во время беременности, и связана ли она со сверхэкспрессией HLA-G, остается неизученным вопросом и требует дальнейших исследований и наблюдений.

Другими механизмами, имеющими значение для иммуномодуляции, представляет собой путь запрограммированной гибели клеток 1 и путь лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD1-PDL1). Активированные Т-клетки экспрессируют PD1, рецептор иммунных контрольных точек, опосредуя иммуносупрессию при связывании с его лигандом, PDL1. Было установлено, что экспрессия PDL1 представляет собой ключевой фактор в поддержании фетоматеринской толерантности во время беременности [49]. Экспрессия PD1 и PDL1 исследовалась при многих типах рака, включая новообразования области головы и шеи. Feldman и соавт. показали, что ось PD1 и PDL1, модулирующая иммунный ответ, была активна в различных локализациях первичных опухолей (гортань, глотка, носоглотка, полость рта, ротоглотка), PDL-1-позитивность обнаружена у 64–90 % больных [50]. В ретроспективном исследовании 81 пациента моложе 45 лет с диагнозом плоскоклеточный РПП с высокой экспрессией PDL-1 [51] показано, что среди молодых женщин была обнаружена сравнительно высокая степень экспрессии PD-L1, которая коррелировала со сниженным риском рецидивов и лучшей выживаемостью, однако в этот ряд не вошли беременные женщины. На настоящий момент имеется мало данных об экспрес-

сии PD-1/PD-L1 в опухолях полости рта, ассоциированных с беременностью. По-прежнему актуальны подобные исследования, с целью определения роли иммунных механизмов в развитии РПП во время беременности и связанные с этим клинические последствия.

В заключение можно сказать, что ассоцированность плоскоклеточного РПП и беременности мало изучена в силу редкой встречаемости, недостаточности данных о возможном влиянии различных факторов, связанных с беременностью на течение и исход заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для выявления конкретных этиологических факторов с целью установления взаимосвязи плоскоклеточного РПП с беременностью, поиска оптимальных методов профилактики и эффективных методов лечения.

Проблема лечения рака языка на фоне беременности была отражена в мировой литературе. Так в статье М. Tagliabue и соавт. (2016) описываются шесть случаев диагностированного рака языка во время беременности. Средний возраст при постановке диагноза составлял 34 года (диапазон 30–40 лет), и все пациентки были направлены после первого триместра беременности. Пять из шести пациенток с плоскоклеточным раком языка имели начальные (I–II) стадии, в одном случае был диагностирован местно-распространенный рак.

Первой пациентке диагноз плоскоклеточный рак языка был установлен на 15-ой неделе беременности, 2-ой пациентке — на 22-ой, и пациентке № 3 — на 11-ой неделе беременности. Трех пациенткам во время беременности (сT1N0M0/rT1cN0M0 образования до 2 см в передней трети языка) было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого трансорального удаления образования языка. По морфологическому заключению операционного материала глубина инвазии опухоли составляла менее 3 мм, что соответствовало T1 стадии. Лимфодиссекция шеи данным пациенткам не выполнялась. У всех трех пациенток дети родились в срок, развивались нормально. Все они живы без признаков прогрессирования заболевания. Двум другим пациенткам (№ 4, № 5) выполнена резекция 1/3 языка, профилактическая лимфодиссекция шеи не проведена из-за опасения осложнений для плода. По гистологическому заключению операционного материала отмечена глубина инвазии опухоли 4 мм. У пациентки № 4 со стадией сT1N0M0 (образование в средней трети языка с распространением на дно полости рта), на 14-ой неделе гестации выполнена гемиглосэктомия без резекции корня языка. Также на момент родов был выявлен увеличенный шейный лимфатический узел на уровне III зоны.

Плановые оперативные роды на 34 неделе прошли без осложнений, и через две недели после родов проведена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). Метастазы были обнаружены в трех лимфатических узлах с экстракапсулярным распространением (pT1N2bM0).

Пациентке № 5 со стадией cT2N0M0, у которой отмечалось образование на языке размером до 2,5 см была произведена гемиглоссэктомия без резекции корня языка, а через 2 недели после родов выполнена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). По результатам планового гистологического исследования был верифицирован метастаз в одиночный узел с экстракапсулярным распространением (pT2N2aM0) на уровне II. Обе пациентки получили послеоперационную химиолучевую терапию. Пациентка № 4 умерла в результате отдаленных метастазов в легкие и медиастинальные лимфатические узлы в течение одного года с момента постановки диагноза.

У пациентки № 6 была выявлена опухоль инфильтративно-язвенной формы роста с глубокой (до 4 см) инфильтрацией и выраженным болевым синдромом в задней трети языка с признаками распространения на мышцы дна полости рта. Лимфатические узлы шеи с обеих сторон шеи не пальпировались (cT4N0M0). Через неделю после родов была проведена радикальная операция в объеме резекции 2/3 языка с мандибулотомией, реконструкцией языка за счет переднебокового лоскута бедра и селективной лимфодиссекции шеи (уровни I–V). Решение об отсрочке операции до момента родоразрешения было принято ввиду большого планирующегося объема и длительности операции (порядка 8–10 часов). После операции у пациентки возникли осложнения, она отказалась от дальнейшего адьювантного лечения и умерла через 2 года после постановки диагноза от обширного метастазирования в легкие и печень.

В своей работе Mhallem Gziri M и соавт. (2013) описал клинические случаи лечения рака языка во время беременности у 5 женщин. У трех пациенток диагностирован первичный местно-распространенный рак языка и в 2 случаях рецидив рака языка. Средний возраст пациенток составил 29 лет (диапазон 18–36 лет), 65 % диагнозов были поставлены после первого триместра беременности. Для лечения рака языка во время беременности использовались различные методы лечения. Три пациентки получали лучевую терапию во время беременности после хирургического этапа лечения. Одна пациентка получала самостоятельную химиолучевую терапию во время беременности с хирургическим этапом после родов. И 5-ая пациентка была прооперирована во время беременности, а

лучевую терапию получила уже после родов. Патологии роста и развития плода не выявлено. Сроки наблюдения за пациентками были вариабельны.

Заключение

Таким образом, лечение РПП, в частности, рака языка, возникшего во время беременности, зависит не только от стадии опухолевого процесса, гистологического типа и локализации, но и от течения беременности, пожеланий пациентки и ее супруга. Прежде всего встает вопрос о сохранении, либо прерывании беременности, т. к. это является осложняющим фактором в лечении заболевания. И когда беременность должна быть сохранена, возникает много вопросов и трудностей, связанных с тем, что методы лечения пагубно влияют на развитие плода. Учитывая, что эффективное лечение является основой успешного результата, первостепенное значение имеет взвешивание рисков для плода с возможными преимуществами для матери. Каждое решение относительно лечения должно обсуждаться междисциплинарным консилиумом, включая хирурга-онколога, акушера-гинеколога, радиотерапевта, химиотерапевта, педиатра, анестезиолога, исходя из агрессивности рака и срока беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Диль О.С. — работа с литературой, анализ полученных результатов, написание статьи;

Кульбакин Д.Е. — предложение тематики литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Чойнзонов Е.Л. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Чернышова А.Л. — написание статьи, работа с литературой, курация больной, анализ полученных результатов;

Черняков А.А. — работа с литературой, курация больной, перевод иностранной литературы.

Authors' contributions

Dil O.S. — literature processing, results analysis, article writing;

Kulbakin D.E. — proposal of literature review topics, critical revision with valuable intellectual input;

Choinzonov E.L. — critical revision with valuable intellectual input;

Chernyshova A.L. — article writing, literature processing, patient management, results analysis;

Chernyakov A.A. — literature processing, patient management, translation of foreign literature.

ЛИТЕРАТУРА

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 [The state of oncological care for the Russian population in 2021. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. Moscow: MCRI PA Herzen - branch FSBU «NMRC radiology» of Ministry of health of Russia. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 (In Russ.)].
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-7.
- Anis R, Gaballah K. Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study. *Libyan J Med.* 2013;8(1):21782. <https://doi.org/10.3402/ljm.v8i0.21782>.
- Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, et al. Malignant oral tumors in iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Tehran. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1230-3. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000246728.23483.ce>.
- Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, et al. Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(3):220-8. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0756-9>.
- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, et al. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(9):E544-8. PMID: 18758396.
- Johnson NW. Orofacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J.* 1991;41(6):365-75.
- Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck.* 1994;16(2):107-11. <https://doi.org/10.1002/hed.2880160202>.
- Verschuur HP, Irish JC, O'Sullivan B, et al. A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1999;109(2 Pt 1):249-58. <https://doi.org/10.1097/00005537-199902000-00015>.
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1488-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>.
- Ng JH, Iyer NG, Tan MH, et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304. <https://doi.org/10.1002/hed.24589>.
- Satgunaseelan L, Allanson BM, Asher R, et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020;110:104875. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104875>.
- O'Regan EM, Toner ME, Smyth PC, et al. Distinct array comparative genomic hybridization profiles in oral squamous cell carcinoma occurring in young patients. *Head Neck.* 2006;28(4):330-8. <https://doi.org/10.1002/hed.20354>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2007;(90):689.
- Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections: A major cause of human cancer. In: Zur Hausen H, ed. *Infections causing human cancer.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag. 2006;145-243.
- Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014;44(6):1799-805. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2355>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon, France: WHO. 2011;261-301.
- Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. The role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017;38(1):44-50. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>.
- Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1327-36. <https://doi.org/10.1080/00016480510012273>.
- Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(7):513-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x>.
- Van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e386-90. doi: 10.4317/medoral.20205.
- Garavello W, Spreafico R, Gaini RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol.* 2007;43(9):894-7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.013>.
- Hilly O, Shkedy Y, Hod R, et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol.* 2013;49(10):987-90. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.005>.
- Kourelis K, Tsue T, Girod D, et al. Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *J BUON.* 2013;18(2):459-64.
- Hyam DM, Conway RC, Sathiyaseelan Y, et al. Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? *Aust Dent J.* 2003;48(1):50-4. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2003.tb00009.x>.
- Zhang YY, Wang DC, Su JZ, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck.* 2017;39(11):2276-2282. <https://doi.org/10.1002/hed.24898>.
- Kourelis K, Tsue T, Girod D, et al. Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *J BUON.* 2013;18(2):459-64.
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white wom-

- en, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1488-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>.
32. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.014>.
 33. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):322-327 [Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernyakov AA, et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):322-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327>.
 34. Yan JH, Liao CS, Hu YH. Pregnancy and nasopharyngeal carcinoma: a prognostic evaluation of 27 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(6):851-5.
 35. Bradley PJ, Raghavan U. Cancers presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(2):76-81. <https://doi.org/10.1097/00020840-200404000-00004>.
 36. Sumida T, Ishikawa A, Mori Y. Stimulation of the estrogen axis induces epithelial-mesenchymal transition in human salivary cancer cells. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016;13(4):305-10.
 37. Molteni A, Warpeha RL, Brizio-Molteni L, et al. Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue. *Arch Surg*. 1981;116(2):207-10. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1981.01380140053012>.
 38. Schuller DE, Abou-Issa H, Parrish R. Estrogen and progesterone receptors in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(11):725-7. <https://doi.org/10.1001/archotol.1984.00800370027006>.
 39. Budai B, Remenár E, Orosz Z, et al. Szteroidhormon-receptorok vizsgálata fej-nyak laphámrákban szenvedő betegekben [Steroid hormone receptors in squamous cell carcinoma of the head and neck (In Hung.)]. *Orv Hetil*. 1997;138(12):723-7.
 40. Eliassen AM, Hauff SJ, Tang AL, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in pregnant women. *Head Neck*. 2013;35(3):335-42. <https://doi.org/10.1002/hed.22973>.
 41. Layton SA, Rintoul M, Avery BS. Oral carcinoma in pregnancy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992;30(3):161-4. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(92\)90148-c](https://doi.org/10.1016/0266-4356(92)90148-c).
 42. Lasaridis N, Tilaveridis I, Karakasis D. Management of a carcinoma of the tongue during pregnancy: report of case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54(2):221-4. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(96\)90453-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(96)90453-x).
 43. Shibuya H, Saiot M, Horiuchi JI, et al. Treatment of malignant head and neck tumors during pregnancy--a report of 3 cases. *Acta Oncol*. 1987;26(3):237-8. <https://doi.org/10.3109/02841868709091439>.
 44. Bu J, Bu X, Liu B, et al. Inhibition of metastasis of oral squamous cell carcinoma by anti-PLGF treatment. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2695-701. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2892-y>.
 45. Rebmann V, Switala M, Eue I, et al. Rapid evaluation of soluble HLA-G levels in supernatants of in vitro fertilized embryos. *Hum Immunol*. 2007;68(4):251-8. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.11.003>.
 46. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, et al. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol*. 2017;38(4):272-286. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.009>.
 47. Ugurel S, Rebmann V, Ferrone S, et al. Soluble human leukocyte antigen--G serum level is elevated in melanoma patients and is further increased by interferon-alpha immunotherapy. *Cancer*. 2001;92(2):369-76. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010715\)92:2<369::aid-cnrc1332>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010715)92:2<369::aid-cnrc1332>3.0.co;2-u).
 48. Russell S, Angell T, Lechner M, et al. Immune cell infiltration patterns and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2013;5(3):24.
 49. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2011;187(9):4530-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031>.
 50. Feldman R, Gatalica Z, Knezetic J, et al. Molecular profiling of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1(Suppl 1):E1625-38. <https://doi.org/10.1002/hed.24290>.
 51. Hanna GJ, Woo SB, Li YY, et al. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(5):568-577. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.006>.

Поступила в редакцию 26.05.2023
 Прошла рецензирование 14.06.2023
 Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Диль Ольга Сергеевна / Dil Olga Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>, SPIN-код: 7265-4352.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Evgenievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>, SPIN-код: 3898-9456.

Чойнзонов Евгений Лхаматсыренович / Choinzonov Evgeny Lhamatsyrenovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>, SPIN-код: 2240-8730.

Чернышова Алена Леонидовна / Chernyshova Alyona Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, SPIN-код: 2522-7513.

Черняков Александр Алексеевич / Chernyakov Alexander Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>, SPIN-код: 6269-5998.