ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА P16, КАК ФАКТОРА ОПУХОЛЕВОЙ БЛАСТТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК (обзор литературы)

Т. И. СУББОТИНА¹, А. З. ГУСЕЙНОВ¹, Е. О. ГАЛЬЦОВА¹,
В. В. ЧИЖОВА¹, А. А. РУДНЕВА²

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

² Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань

Для более достоверного предсказания поведения опухолей и индивидуализации лечебного подхода необходимо совершенствование новых методов ранней диагностики предраковых состояний. В статье дан обзор современного представления о механизмах экспрессии гена p16, как фактора опухолевого роста. Приведены данные об актуальности изучения патогенеза опухолевой бласттрансформации при инвазивной карциноме молочной железы. Эти опухоли требуют сопряженной междисциплинарной работы высококвалифицированных специалистов и ультрасовременных технологий для достижения положительного результата. Описана связь формирования злокачественных опухолей молочной железы с вирусом папилломы человека.

Целью данного исследования была рецензия футурологической значимости иммуногистохимического анализа p16 у пациенток различной возрастной группы с распространенным раком шейки матки и карциномы молочной железы.

Показана возможность использования детерминации экспрессии p16 в качестве прогностического маркера рака молочной железы, а также результаты исследования экспрессии p16 и p53 при тройном негативном раке молочной железы. Проанализированы данные, отражающие зависимость эффективности супрессорной функции от локализации экспрессии p16 при плоскоклеточном раке шейки матки. Указана зависимость экспрессии p16INK4a от тяжести злокачественного поражения шейки матки и рассмотрено влияние режима химиотерапии на экспрессию p16. Изучая и применяя сведения об онтогенетической изменчивости гена p16, есть возможность многократно повысить точность прогноза клинического и патоморфологического течения рака любой природы возникновения и, подобрать адекватную терапию: генную, химиотерапию, лучевую терапию.

Ключевые слова: ген p16, опухолевая бласттрансформация, карцинома молочной железы, вирус папилломы человека, рак шейки матки.

На современном этапе развития онкологии активно изучаются вопросы канцерогенеза с выделением биологических маркеров инициации развития злокачественных опухолей, особенно на фоне предраковых состояний и заболеваний. Получение и анализ сведений о дифференциальной экспрессии различных генов представляет актуальную задачу в канцерогенезе злокачественных новообразований, в частности развитии таких опухолей, как рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки [4,9,40].

Среди онкогенных факторов канцерогенеза особого внимания заслуживает ген p16, являющийся биологическим маркером начала развития опухоли — повышение его экспрессии наблюдается при предраковых изменениях и может рассма-

триваться как не прямой маркер активной онкогенной экспрессии вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкологического риска (выявляется при переходе ВПЧ из эписомальной формы в интегрированную) [5,33,37].

Ген p16INK4a является регулятором (ингибитором) клеточного цикла, тем самым иницирует клеточное старение и как таковую опухолевую прогрессию. При повреждении ДНК наблюдают ответ организма в виде экспрессии p16INK4a, что по своей сути является важным защитным механизмом, основная задача которого не допустить размножение клеток, содержащих поврежденную ДНК, так как эти клетки представляют угрозу для организма в виде вероятной трансформации их в злокачественные новообразования. Установлен

и учитывается тот факт, что старение клеток, вызванное усиленной экспрессией p16INK4a, является повреждающим фактором. С одной стороны, стареющие клетки могут способствовать онкогенезу, с другой — экспрессия p16INK4a с возрастом влияет на снижение репликации Т-клеток [7,34].

Известно, что p16 является геном, который располагается на коротком плече хромосомы (9p21.3) человека. Он является геном-супрессором опухоли и имеет несколько наименований: ингибитор циклинзависимой киназы 4a (INK4A) или ингибитор циклинзависимой киназы 2a (CDKN2A), множественный супрессор опухоли-1 (MTS-1) [5,33].

Определение уровня экспрессии гена p16 (p16INK4a) на поверхности эпителиальных клеток позволяет выявить степень нарушения пролиферации, сопутствующей опухолевому росту, способность опухоли к инвазии и метастазированию. Таким образом, определение экспрессии гена p16 позволяет с высокой точностью обнаружить риск развития в частности РМЖ и рака шейки матки, своевременно установить диагноз и назначить лечение [1,11,24].

Актуальным является изучение патогенеза опухолевой бласттрансформации при РМЖ. По данным литературы, РМЖ составляет 25% от всех злокачественных новообразований женщин, а также 1 из 6 смертей от рака у женщин тоже приходится на данное заболевание [37].

Немалую роль в канцерогенезе молочной железы играет весьма распространенный в человеческой популяции ВПЧ. Установлено, что белки ВПЧ E6 и E7 блокируют гены-супрессоры опухолей [11,35].

Исследования Cavalcante Junior и соавт. дали результаты, свидетельствующие в пользу того, что ВПЧ ассоциирован с РМЖ. В ходе исследования авторами было установлено, что в 49,5% случаев РМЖ была обнаружена ДНК ВПЧ. Что касается нормальной молочной железы, в данных случаях ДНК вируса обнаруживалась лишь в 15,8% случаев [14].

Поскольку p16 является ингибитором клеточного цикла, закономерно рассматривать значение экспрессии гена P16, как фактора опухолевого роста. В работах Mohammadzade F. и соавт. были исследованы материалы инвазивной карциномы молочной железы, нормальной ткани молочной железы, которая прилегала к опухолевому очагу и здоровой молочной железы. Исследования авторов показали значительно более выраженную экспрессию p16 в образцах инвазивной карциномы молочной железы по сравнению с другими образцами. Также, в результате данного исследования была выявлена прямая зависимость между ядер-

ной экспрессии p16 и количеством пораженных лимфатических узлов. Прямой зависимости ядерной экспрессии p16 от подтипа карциномы, степени злокачественности опухоли, ее размеров в ходе данных исследований выявлено не было [26].

Взаимосвязь экспрессии p16 с количеством пораженных лимфатических узлов подтвердили и исследования Salih M. M. и соавт. Авторами была проанализирована экспрессия p16 в 202 случаях РМЖ, представленного инвазивной протоковой карциномой, инвазивной дольковой карциномой и папиллярной карциномой [9]. Однако, в отличие от исследований, выполненных предыдущими авторами, в данных исследованиях была выявлена корреляция экспрессии p16 со степенью злокачественности опухоли. Данные исследования доказывают возможность использования показателей экспрессии p16 в качестве прогностического маркера [32].

Схожие данные предоставили Rana M. K. с соавт. на основе изучения материалов РМЖ без химиотерапевтического лечения. Авторами была выявлена выраженная корреляция p16 при экспрессии ER-, PR-, Her2 neu, а также корреляция с низким митотическим индексом, что, по предположению авторов, говорит о прогностической ценности этого маркера при РМЖ, как маркера неблагоприятного прогноза [31].

Hashmi A. A. и соавт. при исследовании экспрессии p16 и p53 при тройном негативном РМЖ, включающем 150 случаев, была выявлена выраженная экспрессия p16 при данном виде рака. Однако авторы утверждают, что не обнаружили выраженной взаимосвязи экспрессии p16 с патологическими или клиническими параметрами, чего нельзя сказать об экспрессии p53. Авторы указывают на выраженную взаимосвязь экспрессии именно p53 с более высокой стадией Т [18].

В публикациях Kozhitsky S. и соавт. приводятся другие данные о роли экспрессии гена p16 в развитии опухолевой бласттрансформации. В работах авторами при изучении экспрессии p16 и SATB1 при инвазивном протоковом РМЖ не было обнаружено взаимосвязи экспрессии данных маркеров со стадией онкологического процесса или шкалой TNM. Однако необходимо уточнить, что данное исследование являлось предварительным [22].

Существует ряд стандартных биомаркеров, которые используются для определения прогноза и терапевтических возможностей: определяют индекс пролиферации Ki-67 и HER2 и гормональный статус (ER и PR). Однако эти маркеры не отражают разницу между инвазивным РМЖ и неинвазивными поражениями [27,31].

В исследованиях Yovanovich D. V. и соавт. отражена зависимость экспрессии p16 от прогрессирования цитологических изменений в эпителии. Авторы подчеркивают, что наиболее выраженной при инвазивном РМЖ была цитоплазматическая экспрессия p16. Для неинвазивных поражений, по результатам этих же исследований, было характерно ядерное окрашивание [40]. Таким образом, уменьшение ядерной экспрессии p16 взамен на цитоплазматическую свидетельствует о прогрессировании онкологического процесса [7,23,40].

Получены данные, свидетельствующие о благоприятном ответе на лучевую терапию у p16-позитивных пациенток с диагнозом плоскоклеточный рак вульвы. Результаты были получены Yur M. L. и соавт. при исследовании ассоциации между p16 и клиническим исходом у этих пациенток. Более высокая безрецидивная выживаемость и низкая частота локорегиональных рецидивов наблюдалась у p16 — положительных пациенток [39].

Таким образом, p16 потенциально может быть прогностическим маркером, позволяющим выявить женщин с большей вероятностью благоприятного ответа на лучевую терапию [22,26,36].

Рядом авторов доказано, что экспрессия p16INK4a коррелирует с неблагоприятным прогнозом при злокачественных образованиях, в том числе и молочной железы [9,14,38]. Однако в других исследованиях выявлены исключения, заключающиеся в том, что, когда экспрессия p16INK4a связана с ВПЧ, наблюдается корреляция с более благоприятным прогнозом развития злокачественных новообразованиях [20,34].

Существуют исследования, которые доказывают влияние режима химиотерапии на экспрессию p16INK4a. Najjar S. S. и соавт. на основании проведенных исследований утверждают, что химиотерапия на основе неантрациклинов значительно меньше способствуют опухолевой прогрессии, чем химиотерапия на основе антрациклинов. Авторы отмечают, что данные режимы используются при ранних стадиях РМЖ у женщин [17]. Оба режима у больных РМЖ достоверно снижают частоту рецидивов и повышают общую выживаемость, поэтому авторы ратуют за тщательный подбор режима химиотерапии, чтобы, по возможности, уменьшить влияние лечения на опухолевую прогрессию клеток. Экспрессия p16INK4a зависит не только от режима химиотерапии, но и от исходного уровня его экспрессии. Отмечается, что существует пороговое значение для стареющих, дегенеративных клеток, которое нарушает функцию ткани и ее регенераторные способности [17, 30].

Изучение патогенеза опухолевой бласттрансформации также актуально и при раке шейки матки.

По данным официальной статистики, на протяжении длительного времени злокачественные новообразования (ЗНО) шейки матки стабильно занимают высокое 5-е ранговое место (5,2%) в структуре онкологической заболеваемости женщин. А в структуре причин онкологической смертности женщин ЗНО шейки матки в России занимают 10-е место (4,7%) [3,8,29].

При изучении p16 Mendasa S. и соавт. в биоматериалах из шейки матки, представленных плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности и плоскоклеточным раком шейки матки, было выявлено, что образцы плоскоклеточного рака шейки матки отличались от образцов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности более выраженной цитоплазматической экспрессией p16 по сравнению с его ядерной экспрессией [25].

Таким образом, при плоскоклеточном раке шейки матки p16 в основном экспрессируется в цитоплазме, а не ядре, где он мог бы выполнять свою супрессорную функцию. Отсутствие ядерного p16 может быть использовано в качестве диагностического биомаркера между плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени злокачественности и плоскоклеточным раком шейки матки, а также как прогностический маркер при плоскоклеточном раке шейки матки [21,25,32].

В результате исследований Pandey A. и соавт. получены данные, свидетельствующие о зависимости экспрессии p16INK4a от тяжести злокачественного поражения шейки матки. Из пятидесяти случаев с предраковыми поражениями и раком шейки матки в 76% была выявлена экспрессия p16INK4a. В контрольной группе не было выявлено ни одного случая его экспрессии. Также авторами отмечается, что в 94% с предраковыми поражениями и раком шейки матки они были положительны на ВПЧ 16. Таким образом, по мнению авторов, определение экспрессии p16INK4a может быть использовано в качестве маркера для идентификации злокачественной трансформации, вызванной ВПЧ [28].

Вышеизложенные выводы подтверждают и данные мета-анализов: степень экспрессии p16 коррелирует с ВПЧ высокого онкогенного риска, а также зафиксировано повышение уровня экспрессии p16 при CIN и РШМ по мере увеличения степени поражения [12]. Так, повышенная экспрессия p16 встречается в 2% препаратов нормального эктоцервикса, в 38% наблюдений — CIN 1, в 68% — CIN 2 и в 82% — CIN 3. Благодаря этим особенностям, маркер p16INK4a признан на се-

годняшний день наиболее эффективным в оценке прогрессирования изменений, выявляемых в цервикальном эпителии [6,10,13].

Другие авторы — Fu H. C. и соавт при исследовании p16INK4a у пациенток с раком шейки матки обнаружили зависимость, что группа пациенток с высоким содержанием p16INK4a имели более высокую 5-летнюю общую выживаемость и безрецидивную выживаемость, чем группа с низким содержанием p16INK4a. Истощение p16INK4a способствовало химио-резистентности [16]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что более низкая экспрессия p16INK4a является прогностически неблагоприятным показателем как 5-летней общей выживаемости, так и безрецидивной выживаемости [2,16].

Таким образом, из анализа литературных источников следует, что в настоящее время существует единая точка зрения на значение экспрессии гена p16 для развития опухолевой бласттрансформации. Получены противоречивые данные о зависимости экспрессии гена p16 от стадии опухолевой бласттрансформации клеток. Актуально изучение прогрессии гена p16 в здоровой прилегающей к опухолевому образованию ткани. Требуется дальнейшего изучения прямой зависимости ядерной экспрессии p16 от подтипа карциномы, степени злокачественности опухоли, ее размеров [11,15].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

- Александрова А.К., Смольяникова В. А. Современные представления о роли в клеточном цикле белков-ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p27 // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-rol-i-v-kletochnom-tsikle-belkov-ingibitorov-tsiklin-zavisimyh-kinaz-r16-i-r-27>
- Аляутдина О.С., Сеницына О. В. Значение теста на онкобелок p16ink4a в алгоритме диагностики рака шейки матки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 11–1. С. 58–60;
- Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации «Рак шейки матки», 2020 г.
- Бибнева Т. Н. Оценка экспрессии протеинов p16 и Ki-67 как маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии при беременности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2018. № 3 (21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-ekspressii-proteinov-p16-i-ki-67-kak-markerovertservikalnoy-intraepitelialnoy-neoplazii-pri-beremennosti>.
- Ванеева, Е.В., Турубанова А. Н., Сарпова М. В. и др. Прогностическое значение сочетанной экспрессии p53 и p16 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме // Вестник гематологии. 2022. Т. 18, № 2. С. 43–44.
- Димитриади Т.А., Бурцев Д. В., Дженкова Е. А. и др. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и p16ink4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки // Research'n Practical Medicine Journal. 2020. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-markerov-ki-67-i-p16-ink4a-v-gistologicheskoy-diagnostike-stepeni-displazii-sheyki-matki>
- Казачкова Э.А., Гошгарлы А. В., Воропаева Е. Е. Экспрессия белка p16ink4a при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом — Текст: электронный // Уральский медицинский журнал. 2018. Т. 157, № 2. С. 97–100.
- Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи в России в 2018 году. М., 2019. 250 с.
- Кит О.И., Коваленко, Н. В. Максимов А. Ю. и др. Биоинформационные и клинические аспекты идентификации дифференциально экспрессируемых генов опухолевыми клетками при эндометриальной карциноме и редких формах рака тела матки // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023. Т. 18, № 1. С. 37–41.
- Кишоре В., Патил А. Г. Экспрессия белка p16ink4a при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и инвазивной карциноме шейки матки. J Clin Diagn Res. 2017 Sep;11(9): EC17-EC20. doi: 10.7860/JCDR/2017/29394.10644. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29207716; PMCID: PMC5713738.
- Попов С.В., Гусейнов Р. Г., Скрябин О. Н. и др. Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы // Онкоурология. 2022. № 3. С. 107–115.
- Клинышкова Т.В., Миронова О. Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями // Гинекология. 2018. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-inozin-pranobeksa-na-ekspressiyu-r16-ki-67-u-bolnyh-s-vpch-assotsirovannyimi-tservikalnymi-intraepitelialnymi-neoplaziyami>
- Шиман О.В., Алексинский В. С. Особенности локального иммунного ответа и иммуногистохимические маркеры прогноза при раке шейки матки // Журнал ГрГМУ. 2022. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-lokalnogo-immunnogo-otveta-i-immunogistohimicheskie-arkery-prognoza-pri-rake-sheyki-matki>.
- Cavalcante Junior, Pinheiro L. C.P., Almeida C. U.R. et al. Association of breast cancer with infection caused by human papillomavirus (HPV), on Northeast Brazil: molecular evidence. Clinics (Sao Paulo). October 18, 2018; 73: e465. doi: 10.6061/ blades/2018 /e465. PMID: 30365827; PMCID: PMC6172977.
- Ferris R.L., Flamand Y., Weinstein G. S. et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). J. Clin. Oncol. Off J. Am. Soc. Clin. Oncol. [Published on-line October 26]. 2021: JCO2101752. Doi: 10.1200/JCO.21.01752.

16. Fu H.C., Chuang I.C., Yang Y.C. et al. Low p16ink4A expression associated with high expression of cancer stem cell markers predicts poor prognosis in cervical cancer after radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 27;19(9):2541. doi: 10.3390/ijms19092541. PMID: 30150594; PMCID: PMC6164400.
17. Hajjar S.S., Dil A.M., Reder-Hey K.E. et al. The effect of adjuvant chemotherapy regimens for breast cancer on the expression of the biomarker strategy, p16ink4a. *Cancer Review NCI.* 2020, December 18; 4 (6): pkaa082. doi: 10.1093/jncics/pkaa082. PMID: 33409457; PMCID: PMC7771421.
18. Hashmi A.A., Naz S., Hashmi K.K. et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of p16 and p53 in triple negative breast cancer. *BMC Clin Pathol.* October 3, 2018;18:9. doi: 10.1186/s12907-018-0077-0. PMID: 30305801; PMCID: PMC6171321.
19. Human papillomavirus and p16 protein expression as prognostic biomarkers in mobile tongue cancer // *Acta Otolaryngol.* 2017 Oct;137(10):1121–1126. doi: 10.1080/00016489.2017.1339327. Epub 2017 Jul 2.
20. Inoue K., Fry E.A. Aberrant expression of p16ink4a in human cancer — a new biomarker? *Cancer Res Rev.* 2018 Mar; 2 (2): 10.15761 / CR.1000145. doi: 10.15761 / CR.1000145. Epub 2018, January 15. PMID: 29951643; PMCID: PMC6018005.
21. Johnson M.E., Cantalupo P.G., Pipas J.M. Identification of head and neck cancer subtypes based on human papillomavirus presence and E2F-regulated gene expression. *mSphere.* 2018 Jan 10; 3(1). pii: e00580–17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00580-17>.
22. Kozhitsky S., Grzhegzholka D.J., Glatel-Palchinskaya N. et al. Expression of p16 and SATB1 in invasive breast cancer treatment is a preliminary study. *In Vivo.* July–August 2018; 32 (4): 731–736. doi: 10.21873/invivo.11301. PMID: 29936452; PMCID: PMC6117790.
23. Lewis J.S. Jr., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 May; 142(5): 559–97. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>.
24. Ma D.J., Price K., Eric M.J. et al. Long-term results for MC1273, a phase II evaluation of de-escalated adjuvant radiation therapy for human papillomavirus associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (HPV+ OPSCC). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2021;111(Suppl. 3): S61. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.155.
25. Mendasa S., Fernandez-Yrigoyen J., Santamaria E. et al. The absence of nuclear p16 is a diagnostic and independent prognostic biomarker in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cervical carcinoma.* March 19, 2020, 21 (6):2125. doi: 10.3390/ijms21062125. PMID: 32204550; PMCID: PMC7139571.
26. Mohammadzade F., Nasri F. Expression of p16 in human breast cancer and its relation to clinical and pathological parameters. *Adv Biomed* dated June 28, 2023;12:154. doi: 10.4103/abr.abr_180_22. PMID: 37564443; PMCID: PMC10410420.
27. Ottria L., Candotto V., Cura F., et al. HPV acting on E-cadherin, p53 and p16 literature review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018;32(2 Suppl. 1):73–9.
28. Pandey A., Chandra S., Nautiyal R. et al. Expression of p16ink4a and human papillomavirus 16 with associated risk factors in precancerous and malignant lesions of the cervix. *Cancer of Western Asia.* October–December 2018; 7(4):236–239. doi: 10.4103/sajt.sajt_118_17. PMID: 30430091; PMCID: PMC6190388.
29. Prigge E.S., Arbyn M., Doeberitz M. von K., Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16ink4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2017;140(5):1186–98. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30516>.
30. Qi D., Li J., Jiang M. et al. The relationship between promoter methylation of p16 gene and bladder cancer risk: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, N 11. P. 20701–20711.
31. Rana M.K., Rana A.P.S., Khera U. Expression of p53 and p16 in the tissue for many glands in the rocket: indicates a prognostic value or recognition. *Cureus* 2021 November 9; 13 (11): e19395. doi: 10.7759/cureus.19395. PMID: 34925997; PMCID: PMC8654126.
32. Salih M.M., Nigo A.A., Eed E.M. Comparative significance of p16 protein expression for breast cancer. *In Vivo.* January–February 2022; 36(1):336–340. doi: 10.21873/in vivo.12707. PMID: 34972731; PMCID: PMC8765164.
33. Safvan-Zaiter H., Wagner N., Wagner K.D. P16ink4a is something more than a marker of aging. *Life (Basel).* 2022 August 28;12 (9):1332. doi: 10.3390/life12091332. PMID: 36143369; PMCID: PMC9501954.
34. Sean J., Song R., Fuemmeler B.F. et al. The biological marker of aging p16ink4a in T cells and the risk of breast cancer. *Cancer diseases (Basel).* October 26, 2020; 12 (11):3122. doi: 10.3390/cancers12113122. Error B: Cancers (Basel). January 17, 2021; 13 (2): PMID: 33114473; PMCID: PMC7692397.
35. 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.
36. Stukan A.I., Porkhanov V.A., Bodnya V.N. Clinical significance of p16-positive status and high index of proliferative activity in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Siberian journal of oncology.* 2020;19(2):41–48. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48>
37. Sung H., Ferley J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of morbidity and mortality worldwide for 36 types of cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 February 4. PMID: 33538338.
38. Wang H., Zhang Y., Bai W. et al. Feasibility of immunohistochemical p16 staining in the diagnosis of human papillomavirus infection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2020;10. Doi: 10.3389/fonc.2020.524928.

39. Yap M.L., Allo G., Cuartero J. et al. Prognostic significance of human papilloma virus and p16 expression in patients with vulvar squamous cell carcinoma who received radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Apr;30(4):254–261. doi: 10.1016/j.clon.2018.01.011. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29449057.
40. Yovanovich D.V., Mitrovich S. L., Milosavlevich M. Z. et al. Breast cancer and p16: role in proliferation, malignant transformation and progression. *Healthcare (Basel)*. September 21, 2021;9 (9):1240. doi: 10.3390/healthcare9091240. PMID: 34575014; PMCID: PMC8468846.

THE IMPORTANCE OF P16 GENE EXPRESSION AS A FACTOR OF TUMOR BLAST CELL TRANSFORMATION (literature review)

T. I. SUBBOTINA, A. Z. HUSEYNOV, E. O. GALTSOVA, V. V. CHIZHOVA, A. A. RUDNEVA

For a more accurate prediction of tumor behavior and individualization of treatment approach, it is necessary to improve new methods of early diagnosis of precancerous conditions. The article provides an overview of the modern understanding of the mechanisms of gene p16 expression as a factor in tumor growth. Data on the relevance of studying the pathogenesis of tumor blast transformation in invasive breast cancer are presented. These tumors require the combined interdisciplinary work of highly qualified specialists and ultra-modern technologies to achieve a positive result. The link between the formation of malignant breast tumors and human papillomavirus is described.

The purpose of this study was to review the futuristically significant immunohistochemical analysis of p16 in patients of different age groups with common cervical cancer and breast cancer.

The possibility of using the determination of p16 expression as a prognostic marker for breast cancer is shown, as well as the results of studying the expression of p16 and p53 in triple-negative breast cancer. The data reflecting the dependence of the suppressor function efficiency on the localization of p16 expression in squamous cell carcinoma of the cervix are analyzed. The dependence of p16INK4a expression on the severity of malignant cervical lesions is indicated, and the effect of chemotherapy on p16 expression is considered. By studying and applying information on the ontogenetic variability of the p16 gene, it is possible to significantly increase the accuracy of predicting the clinical and pathomorphological course of cancer of any nature of occurrence and to select adequate therapy: gene, chemotherapy, radiation therapy.

Keywords: p16 gene, tumor blast transformation, breast carcinoma, human papillomavirus, cervical cancer.