

10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения

А. М. Мудунов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Резюме

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Смертность от этой патологии не меняется на протяжении уже нескольких десятилетий, несмотря на значительные успехи и достижения в современной клинической онкологии. В статье детально рассмотрены и проанализированы: этиологическая роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ); половые и возрастные особенности ВПЧ-ассоциированного рака, различные методы предиктивной диагностики, специфическая профилактика. Сделаны выводы: папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира; вакцинация несет позитивные ожидания в профилактике заболеваемости раком ротоглотки.

Ключевые слова: рак ротоглотки, вирус папилломы человека, вакцинация

Для цитирования: Мудунов А. М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 100–105
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution

А. М. Mudunov

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck organs occupies the 5th place in the structure of oncological morbidity in the world. The mortality from this pathology has not changed for several decades, despite significant successes and achievements in modern clinical oncology. In article are explored and analyzed: the etiological role of human papillomavirus (HPV) in the development of oropharyngeal cancer; sexual and age specific features of HPV-associated cancer, various methods of predictive diagnosis, specific prevention. Conclusions: papillomavirus infection is the main cause of the sharp and continuing increase in the incidence of oropharyngeal cancer, mainly among men in many countries of the world; vaccination has positive expectations in the prevention of the incidence of oropharyngeal cancer.

Key words: oropharyngeal cancer, human papillomavirus, vaccination

For citation: Mudunov A. M. The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 100–105 (in Russian)
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

В конце 80-х годов прошлого столетия впервые появилась информация об отчетливой тенденции к резкому повышению выживаемости больных раком ротоглотки. Интересно, что тенденция прослеживалась в основном у пациентов мужского пола младше 60 лет и не наблюдалась в более старшей возрастной группе [1]. Усилия ученых, направленные на объяснение этого явления, привели к появлению серии открытий, которые кардинальным образом изменили вектор развития клинической мысли в этой отрасли онкологии. Практически сразу, на протяжении 90-х годов

прошлого столетия, стали накапливаться работы, указывающие на возможную этиологическую роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ), а именно наиболее опасных с точки зрения канцерогенности 16 и 18-го типов ВПЧ [2]. К тому времени уже было доказано, благодаря работам будущего Нобелевского лауреата профессора Х. цур Хаузена (Harald zur Hausen), что ВПЧ этиологически связан с развитием рака шейки матки, однако подобная связь с такой локализацией как рак ротоглотки не казалась столь очевидной в связи с сексуально ориентированной передачей

этого вида вируса [3]. Окончательный ответ был представлен в публикации ML Gillison, вышедшей в 2000 г. в журнале национального противоракового института США. В статье было доказано присутствие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток и обнаружены генетические и морфологические особенности такого типа рака. Одновременно с этим стало понятно, что, несмотря на общую морфологическую принадлежность, этот «новый» тип рака ротоглотки часто не ассоциирован с основными этиологическими факторами развития плоскоклеточного рака в области головы и шеи, а именно табаком и алкоголем [4].

В 2005 г. ВОЗ включила ВПЧ в перечень этиологических факторов развития рака ротоглотки [5].

Ретроспективный анализ эпидемиологических данных, накопленных в США с конца 1980-х до середины 2000-х гг., представленный в работе A. Chaturvedi показал четкий тренд на снижение заболеваемости раком ротоглотки, этиологически связанного с алкоголем и табаком, и рост заболеваемости раком, ассоциированным с ВПЧ (рис. 1). При этом доля ВПЧ ассоциированного рака выросла с 16 до 73% от общего количества случаев рака ротоглотки (рис. 2). Интересно, что общий показатель заболеваемости раком ротоглотки менялся незначительно за тот же период времени. К 2030 г. в США ожидаемая заболеваемость раком ротоглотки увеличится на столько, что эта патология составит почти половину всех случаев рака органов головы и шеи (рис. 3), а к 2020 г. число случаев ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки будет выше, чем число новых случаев рака шейки матки [6].

В США, по оценкам Центра по профилактике и контролю заболеваний (CDC US), рак ротоглотки является одним из всего пяти видов рака, заболеваемость которыми продолжала увеличиваться с 1975 по 2009 гг. и продолжит увеличиваться еще на протяжении 30 лет [7].

Ежегодно в мире регистрируется 600 тыс. новых случаев рака органов головы и шеи, 37 тыс. из них ассоциированы с ВПЧ. Подавляющее большинство (78%) из этих опухолей составляет рак ротоглотки, в значительно меньшем количестве рак полости рта и гортани, которые составляют всего по 2% от общего количества случаев каждый в своей группе. Подобное распределение имеет рациональное объяснение. Как известно, для реализации своего потенциала вирусу папилломы человека необходимо достичь базального слоя эпителия, где он пенетрируется в клетку и начинает репликацию. Самым подходящим для этого местом в области верхних дыхательно-пищеварительных путей являются лакуны небных и язычной миндалин, в глубине которых имеются естественные прерывания лимфоретикулярного эпителия и доступ вируса к базальному слою не имеет препятствий в виде многослойного плоского эпителия [2].

Отдельного внимания, в связи с этим, заслуживает изучение влияния отказа от выполнения лечебных тонзиллэктомий на рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Так, в США частота выполнения тонзиллэктомий с 1965 по 1985 г. снизилась с 63,4 до 11,7 на 10 тыс. населения [8]. В то же время по данным популяционного анализа, проведенного в Дании, риск развития рака в области небных миндалин снижается почти на 60% в группе людей,

Рисунок 1.
Заболеваемость раком ротоглотки по годам в зависимости от ассоциации с вирусом ВПЧ и без нее в США
The incidence of oropharyngeal cancer by year, depending on the association with and without the HPV virus in the United States [6]

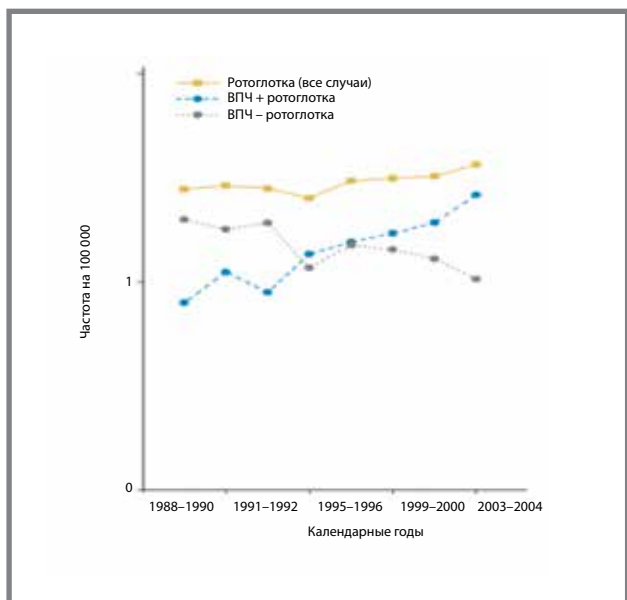


Рисунок 2.
Частота определения папилломовирусной инфекции (ПВИ) в опухоли в США
The frequency of determination of human papillomavirus infection (PVI) in a tumor in the United States [6]

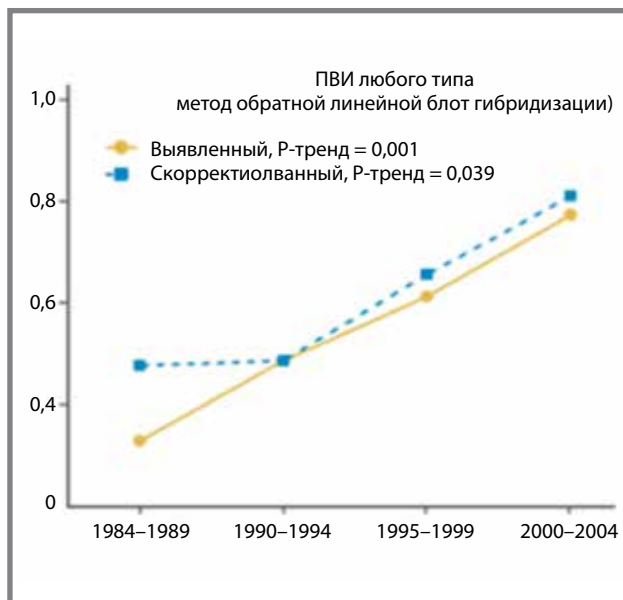


Рисунок 3.
Прогнозируемая заболеваемость раком ротоглотки в США к 2030 г.
The projected incidence of oropharyngeal cancer in the United States in 2030 [6]

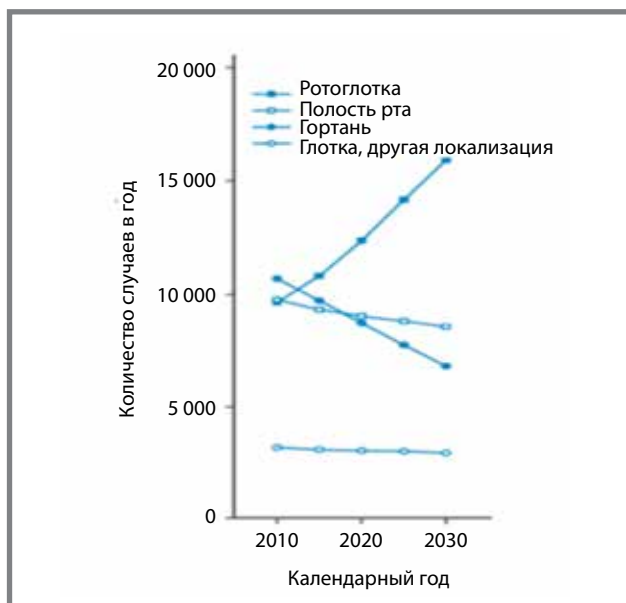
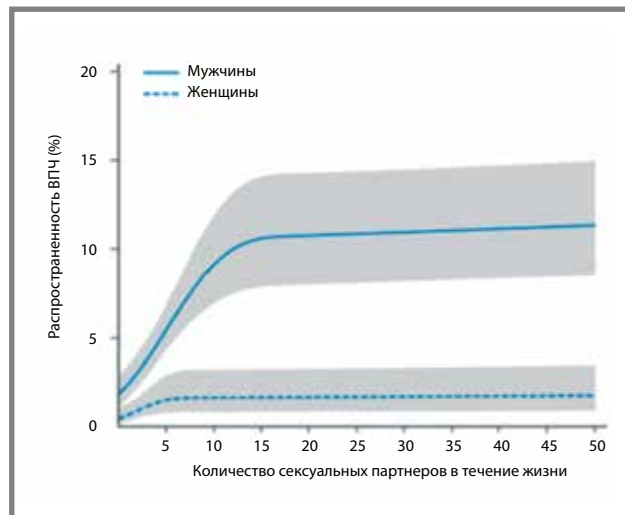


Рисунок 4.
Ассоциация между количеством сексуальных партнеров в течение жизни и оральным инфицированием среди мужчин и женщин в США в возрасте от 14 до 69 лет
Association between the number of sexual partners during life and oral infection among men and women in the United States between the ages of 14 and 69 [7]



которым ранее были выполнены тонзиллэктомии, не влияя при этом на риск развития рака в области язычной миндалина [9].

ВП-ассоциированный рак головы и шеи, в отличие от рака шейки матки, преобладает в развитых странах. Самые высокие показатели (более 40%) ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки регистрируются в Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Южной Корее. Лидирующими же странами по распространенности этой патологии в мире являются США и страны северной Европы, где этот показатель в настоящее время превышает 75% [20]. Интересно, что ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин (5:1). Этот факт наиболее хорошо изучен в популяционном исследовании, проведенном в США. Так, с 2000 по 2009 г. заболеваемость раком ротоглотки в США увеличилась в 4 раза в мужской популяции по сравнению с женской [10]. Это, в свою очередь, объясняется более частым распространением носительства в орофарингеальной области в мужской популяции опасных 16 и 18 типов ВПЧ. Если говорить об общей картине, то 85% ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи связано именно с 16 и 18 типами вируса, причем 16 тип составляет почти 95% этих случаев [20].

В настоящее время убедительно доказано, что особенности сексуального поведения являются наиболее сильным фактором риска развития рака ротоглотки. По данным одного из национальных опросов, проведенных в США, с 2009 по 2012 г. в качестве основных факторов риска инфицирования опасными типами ВПЧ выступает количество сексуальных партнеров на протяжении жизни, практикующих оральный секс. Риск

и частота инфицирования увеличиваются с ростом количества партнеров, причем в мужской популяции этот показатель продолжает в течение жизни увеличиваться вплоть до 15 партнеров (в 3 раза больше, чем в женской популяции) (рис. 4). Что, еще более примечательно, инфицируются намного чаще мужчины от женщин, чем наоборот [11].

Следует отметить, что такое выраженное половое различие в частоте инфицирования ВПЧ невозможно объяснить только особенностями сексуального поведения. Основной причиной этого различия исследователи называют слабо выраженный и короткий по продолжительности иммунный ответ после развития первичной генитальной инфекции у мужчин, и, как следствие – снижение защиты при повторном инфицировании во время орального контакта. В противоположность этому значительно высокий уровень иммунного ответа у лиц женского пола в самых обычных условиях снижает риск повторного инфицирования опасным 16 типом ВПЧ на 50% [12].

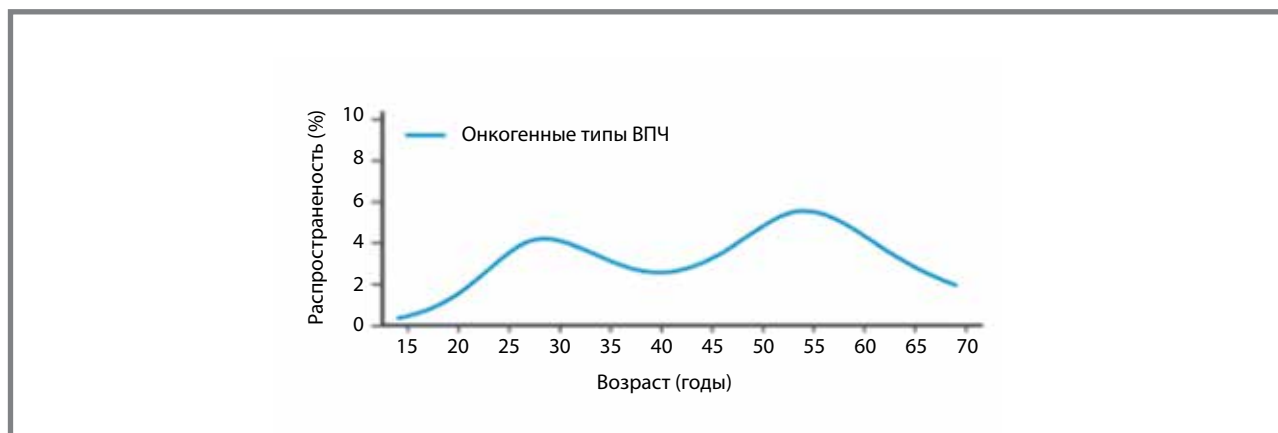
Интересно, что существуют два пика инфицирования опасными типами ВПЧ через оральный контакт в мужской популяции, которые приходятся на возрастную группу 25–30 и 55–60 лет (рис. 5) [7, 13]. При этом медиана развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет 58 лет [6]. Таким образом, нетрудно подсчитать, что латентный период развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет примерно 10–30 лет [7].

Эффективность первичной профилактики с использованием ВПЧ-вакцин составляет 90–100% в отношении предотвращения ВПЧ-инфицирования и развития ассоциированных с ним аногенитальных предопухолевых процессов, что в свою очередь

Рисунок 5.

Пики орального инфицирования онкогенными вирусами папилломы человека в мужской популяции США в возрасте от 14 до 69 лет

Peaks of oral infection with oncogenic human papillomavirus in the male population of the United States aged 14 to 69 years [7]



ожидаемо должно привести к резкому глобальному снижению заболеваемости раком шейки матки к 2050 г. [14]. В то же время вопрос эффективности вакцинопрофилактики в отношении инфицирования ВПЧ через оральный контакт, и связанные с ним заболевания, пока остается открытым. В настоящее время надзорные органы в сфере здравоохранения требуют для оценки эффективности ВПЧ-вакцин определять клинически значимые конечные точки, например, снижение частоты предопухоловой патологии, однако подобная оценка и клинические исследования невозможны для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки, так как не существует подобных предопухоловых состояний при этой нозологии. В 2014 г. ВОЗ рекомендовала регулирующим инстанциям принимать в качестве такой оценки также показатели снижения частоты инфицирования и носительства ВПЧ как приемлемую конечную точку [15].

Так в одном из исследований было отмечено снижение инфицирования ВПЧ при оральном контакте в женской популяции при оценке через 4 года после вакцинирования в сравнении с группой плацебо [16]. Однако при очевидных успехах подобной профилактики, нельзя ожидать снижения заболеваемости раком ротоглотки в будущем раньше, чем это произойдет для рака шейки матки, учитывая более поздний возраст медианы развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки. В связи с этим не стоит ожидать и изменения текущего тренда заболеваемости раком ротоглотки после широкой вакцинации раньше 2060 г. [7].

Говоря о вторичной профилактике ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки в популяции носителей ВПЧ, также встает вопрос отсутствия в настоящее время надежных диагностических методов определения предраковых состояний и ранних форм рака этой локализации. Определение маркеров ВПЧ-инфекции может быть полезным в выявлении групп повышенного

риска. Так, в некоторых исследованиях было показано, что наличие ВПЧ-инфекции в полости рта (в общем или конкретно 16 типа) или повышенного уровня антител к вирусным частицам в плазме (L1, E6, E7) сопряжено с высоким риском развития рака ротоглотки [17]. Подобная корреляция отчасти объясняется низким распространением носительства ВПЧ 16 типа в области ротоглотки (около 1%) и антител к частицам ВПЧ 16 типа в плазме крови (0,5–5%) в популяции здоровых людей. Прогностическая значимость диагностических методик заключается в выявлении групп повышенного риска и определяется чувствительностью методик. Однако в настоящее время низкая чувствительность не дает использовать их в качестве точных диагностических тестов [18]. В одном из недавних исследований было показано, что наличие антител в крови к E6 ВПЧ 16 типа на протяжении длительного промежутка времени (более 10 лет) может быть предиктором развития рака ротоглотки, давая возможность таким образом определять группу повышенного риска [19]. И все же, несмотря на впечатляющие результаты указанных методов, редкость маркеров и низкая встречаемость ВПЧ-ассоциированного рака в общей популяции делают его скрининг чрезвычайно трудной задачей. Примерные расчеты демонстрируют следующие показатели. В США 1,3% мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет (1,4 млн человек) являются носителями ВПЧ 16 типа в области ротоглотки. Примерно у 0,7% носителей ВПЧ 16 типа в ротоглотке в будущем реализуется ассоциированный с ним рак. В итоге для выявления одного случая ВПЧ-ассоциированного рака необходимо провести скрининг 10 500 человек [7]. Становится понятным, какие огромные ресурсы необходимо привлекать для проведения эффективного скрининга в этой группе риска.

Не менее важным вопросом является влияние нового этиологического фактора на клиническое

течение опухолевого процесса. Уже в ранних работах было показано, что ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки имеет значительно лучший прогноз в сравнении с другим типом рака, который вызван алкоголем и табаком. В большинстве случаев ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки диагностируется у лиц молодого возраста, не курящих или давно бросивших курить, не злоупотребляющих алкоголем. Следует отметить, что курение само по себе является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, значительно ухудшающим прогноз заболевания даже в группе ВПЧ-ассоциированного рака. В работе К. К. Ang были получены интересные данные о влиянии курения на результаты лечения пациентов в группе рака ротоглотки. В итоге авторы выделили 3 группы пациентов в зависимости от сочетания наиболее значимых факторов риска в отношении выживаемости пациентов. Так группу низкого риска прогрессирования заболевания с самым высоким показателем общей 3-летней выживаемости (93%) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, некурящие либо рано бросившие курить, с небольшими размерами метастазов в области регионарных лимфатических узлов на шее. Группу высокого риска прогрессирования с самым низким показателем выживаемости (46%) составили пациенты с ВПЧ-негативным раком ротоглотки, со стажем курения более 10 лет, с максимальными размерами первичной опухоли (T4 по системе TNM). Интересно, что в этом исследовании была выделена группа с промежуточным риском прогрессирования заболевания – пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком, курящие, с выраженными метастазами в области регионарных лимфатических узлов на шее. В этой группе положительный эффект наличия ассоциации рака с вирусом ВПЧ нивелировался в значительной степени курением, приводя к выраженному снижению 3-летней выживаемости (71%) [25].

И все же чаще первичная опухоль в группе ВПЧ-ассоциированного рака представлена опухолью небольшого или даже микроскопического размера (неопределяемая визуально), в сочетании с большими метастазами в регионарных лимфатических узлах на шее. В соответствии с предыдущей классификацией злокачественных опухолей (TNM 7) большинство таких случаев попадали в группу с IV стадией опухолевого процесса именно из-за выраженного опухолевого процесса на шее. В то же время отдаленные результаты после окончания лечения в группе ВПЧ-ассоциированного рака запущенных стадий (III–IV стадии) оказываются очень высокими, при этом 3-летняя выживаемость превышает 80% [21, 22]. Получается так, что прогноз в этой группе больных несоизмеримо лучше в сравнении с опухолями ранних стадий в группе ВПЧ-неассоциированного рака ротоглотки [23]. В ряде исследований было доказано, что риск смерти в группе ВПЧ-ассоциированного

рака снижается на 60–80%, что само по себе является колоссальным статистическим различием в клинической онкологии [6, 24]. Сложившаяся ситуация привела к появлению изменений в новой 8-й редакции международной классификации злокачественных опухолей (TNM 8), где для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки опухолевый процесс любого размера и распространения не предполагает попадания в IV стадию, за исключением наличия отдаленных метастазов.

Интересным является предложение, в новой редакции TNM, по выбору методики определения принадлежности к группе ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки путем обнаружения специфического белка p16 в опухоли (ИГХ-реакция). До сих пор ведутся споры об объективности отнесения опухоли к группе ВПЧ-ассоциированного рака на основании той или иной методики определения вируса в опухоли, в связи с тем, что существует определенное количество ошибочных результатов.

К прямым высокочувствительным методикам определения вируса папилломы человека в опухоли относится ПЦР-диагностика, однако следует отметить, что этот метод отличается высоким процентом ложно-положительных результатов, в связи с возможностью попадания вируса другого типа, не связанного с развитием рака, в исследуемый образец. Таким образом, клинически значимой методикой определения ВПЧ-ассоциированного рака является та, которая позволяет выявить транскрипционно активный вариант вируса. Существует несколько подобных методов – *in-situ* гибридизация, или ISH-реакция, ПЦР в реальном времени с определением мРНК вирусных онкопротеинов E6 и E7 и секвенирование ДНК. Все эти методы обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, однако высокая стоимость не позволяет интегрировать их широко в клинические исследования. Единственной альтернативой указанным методикам, обладающей всеми необходимыми преимуществами (дешевизна, быстрота выполнения, готовность к использованию) является определение в опухоли белка p16 с помощью иммуно-гистохимического анализа (мышинные антитела), который также отражает транскрипционную активность вируса в опухоли. Как известно p16 является суррогатным маркером активности ВПЧ, концентрация которого увеличивается в самой опухоли в ответ на блокировку функции протеина гена ретинобластомы (RB1) вирусным онкопротеином E7. В связи с тем, что при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки подобная ситуация наблюдается во всех случаях, этот тест оказывается истинно-положительным практически всегда. К настоящему времени во многих исследованиях доказана высокая корреляция этого метода с прогнозом заболевания при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки вне зависимости от варианта лечения [25]. Однако необходимо помнить, что потеря гена RB1, сопровождающаяся

повышенной экспрессией p16, может происходить и при ВПЧ-негативном раке (в 5–8% случаев) вследствие спорадических мутаций в опухоли. Поэтому, в отличие от рака ротоглотки, этот тест не применим к плоскоклеточному раку других локализаций в области головы и шеи, при которых частота ассоциации с ВПЧ низкая [23].

Чрезвычайно интересной является одна из работ, в которой приводятся данные о том, что рак носоглотки может быть ассоциирован с двумя типами вирусов – Эпштейна-Барр и ВПЧ. Хорошо известно, что вирус Эпштейна-Барр является этиологическим фактором рака носоглотки, особенно недифференцированного его варианта, однако не всегда этот тип вируса определяется у пациентов. Так в работе М. Н. Stenmark с соавт. приводятся данные о том, что у 30% пациентов, включенных в исследование рака носоглотки, вирус Эпштейна-Барр не выявлялся, рак был ассоциирован только с ВПЧ. Кроме этого, еще 28% пациентов вообще не имели ассоциацию ни с одним типом вируса, но курили и/или употребляли алкоголь [27]. Важно отметить, что рак носоглотки, ассоциированный с ВПЧ, отличался худшим прогнозом в плане выживаемости, чем связанный с вирусом Эпштейна-Барр. Также следует отметить, что самый плохой прогноз (общая 5-летняя выживаемость не превышала 18% в сравнении с 72% при вирусе Эпштейна-Барр ассоциированном раке) наблюдался в группе рака носоглотки, не ассоциированном с каким-либо вирусом, что вероятнее всего вызвано большой мутационной нагрузкой опухоли, возникшей на фоне длительной

провокации табаком и алкоголем [27]. Интересно, что и как полости рта, ВПЧ-ассоциированный рак носоглотки имеют худший прогноз по сравнению с раком ротоглотки. Скорее всего, причиной этого является опухолевое окружение, в частности лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

Заключение

В настоящее время можно признать, что папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира. Учитывая, что этот рост продолжает набирать обороты, специалисты поднимают вопрос, не может ли это являться началом эпидемии. Учитывая то, что обнаружен точный этиологический фактор в развитии этого вида рака, встает вопрос уникальной возможности профилактики этого заболевания. Вакцинация несет позитивные ожидания в направлении сокращения заболеваемости раком ротоглотки, однако первые результаты будут получены не ранее 2060 г. По крайней мере, первые данные по оценке эффективности ВПЧ-вакцин в отношении частоты генитального инфицирования в женской популяции уже продемонстрировали серьезные успехи. Важно отметить, что помимо эпидемиологической значимости, фактор ВПЧ как этиологический фактор развития рака органов головы и шеи несет потенциальный ключ к пониманию множества вопросов в развитии и лечении этой грозной патологии.

Литература/References

- Gupta S, Kong W, Peng Y, Miao Q, Mackillop WJ. Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 2159–2165.
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al: The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013; 35: 747–755.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [press release] Stockholm, Sweden: The Nobel Assembly at Karolinska Institutet; 2008. Oct 6, [Accessed November 20, 2009]. Available at: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html.
- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (9): 709–720.
- International Agency for Research on Cancer (ed): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, in Human Papillomaviruses. Lyon, France, World Health Organization. 2007: 670.
- Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *JCO*. 10. 2011: 4294–4301.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. .Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JCO*. 2015: 3235–3242.
- US Department of Health and Human Services: Trends in Hospital Utilization: United States, 1965–1986, in National Center for Health Statistics. Hyattsville, MD, Department of Health and Human Services Publication, 1989.
- Fakhry C, Andersen K, Christensen J, et al: The impact of tonsillectomy upon the risk of oropharyngeal carcinoma diagnosis and prognosis in the Danish Cancer Registry. *Cancer Prev Res (Phila)* [epub ahead of print on April 20, 2015].
- Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 175–201.
- Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al: EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2752–2760.
- Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, et al: Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis.* 2002; 186: 737–742.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 612–619.
- Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al: Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: A PRIME modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014; 2: e406–e414.
- International Agency for Research on Cancer (ed): Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials, in IARC Working Group Reports. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2014: 1–104.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al: Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One.* 2013; 8: e68329.
- Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al: Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012 (suppl 5) 30: F34–F54.
- Ahn SM, Chan JY, Zhang Z, et al: Saliva and plasma quantitative polymerase chain reaction-based detection and surveillance of human papillomavirus-related head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140: 846–854.
- Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al: Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2708–2715.
- Catherine de Martel et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer.* 2017; 141: 664–670.
- Das LC, Karrison TG, Witt ME, et al. Comparison of outcomes of locoregionally advanced oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma over two decades. *Ann Oncol.* 2015; 26(1): 198–205.
- Cmelak A, Li S, Marur S, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (cCR) to induction chemotherapy (IC). *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5s): abstr LBA6006.
- Everett E, Vokes, Nishant Agrawal, Tanguy Y. Seiwert. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (12): 1–7.
- Carole Fakhry and Maura L.Gillison. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (17): 2606–2611.
- K. Kian Ang et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 24–35.
- Tara A. Berman et al. Human Papillomavirus in Cervical Cancer and Oropharyngeal Cancer: One Cause, Two Diseases. *Cancer.* 2017: 2219–2229.
- Matthew H. Stenmark, et al. Nonendemic HPV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Association With Poor Prognosis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 88 (3): 580–588.

Об авторе

- **Али Мурадович Мудунов** – д. м. н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва. ali.mudunov@inbox.ru.

About the Author

- **Ali M. Mudunov** – Dr. Sci. (Med), professor head of the of department of head and neck tumor of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow. ali.mudunov@inbox.ru.