

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВПЧ–АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Н. Белякова

Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Clinical and epidemiological features of HPV-associated head and neck cancer in Russia: results of a sample study

E.N. Belyakova

Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями головы и шеи. Наиболее распространенным видом рака головы и шеи является плоскоклеточный рак, происходящий из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани. В России рак слизистой оболочки полости рта и рак ротоглотки находятся на 4-м месте в структуре злокачественных новообразований: каждый год регистрируется более 80 тыс. новых случаев. Вирус папилломы человека является основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком головы и шеи во многих регионах мира.

Цель: определение основных клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Методы: проведено исследование, основанное на ретроспективном анализе анамнестических сведений пациентов.

Результаты: продемонстрирована роль курения $OR=2,07$ (ДИ: 1,07–4,02), курения кальяна $OR=3,06$ (ДИ: 1,06–8,80), употребления сильно горячих напитков $OR=3,65$ (ДИ: 1,44–9,25), наличия стоматологического протеза $OR=7,32$ (ДИ: 2,77–19,31), наследственности $OR=7,38$ (ДИ: 3,07–17,76), «плохого» стоматологического статуса $OR=33,54$ (ДИ: 15,01–74,95), положительного ВПЧ-статуса в анамнезе $OR=7,31$ (ДИ: 2,77–19,31), 5 и более половых партнеров на протяжении жизни $OR=4,95$ (ДИ: 2,47–9,93) в качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Заключение: профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями головы и шеи. Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак головы и шеи, факторы риска, профилактика, эпидемиология, онкология, злокачественные новообразования.

Abstract

Recently, an increase in the incidence of all malignant neoplasms of the head and neck has been noted throughout the world. The most common type of head and neck cancer is squamous cell carcinoma, which originates from the epithelium of the oral mucosa, pharynx, and larynx. In Russia, cancer of the oral mucosa and cancer of the oropharynx are in 4th place in the structure of malignant neoplasms: more than 80 thousand new cases are registered every year. Human papillomavirus is the leading cause of increased incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in many regions of the world.

Objective: to determine the main clinical and epidemiological features of HPV-associated head and neck cancer.

Methods: a study based on a retrospective analysis of the patient's anamnestic data was carried out. Results: Demonstrated the role of smoking $OR=2.07$ (CI: 1.07–4.02), hookah smoking $OR=3.06$ (CI: 1.06–8.80), drinking strongly hot drinks $OR=3.65$ (CI: 1.44–9.25), the presence of a dental prosthesis $OR=7.32$ (CI: 2.77–19.31), heredity $OR=7.38$ (CI: 3.07–17.76), "Poor" dental status $OR=33.54$ (CI: 15.01–74.95), positive HPV status in history $OR=7.31$ (CI: 2.77–19.31), 5 or more sexual partners lifetime $OR=4.95$ (CI: 2.47–9.93) as risk factors for HPV-associated head and neck cancer. Conclusion: HPV prophylaxis plays an important role in reducing the incidence of associated head and neck malignancies. The results of the study convinced of the need for preventive measures in relation to the identified risk factors for the development of HPV-associated head and neck cancer.

Key words: human papillomavirus, head and neck cancer, risk factors, prevention, epidemiology, oncology, malignant neoplasms.

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) развивается из эпителия слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани и является наиболее частым злокачественным новообразованием (ЗНО), возникающим в области головы и шеи. ПРГШ является 6-м по распространенности онкологическим заболеванием в мире: в 2018 г. было зарегистрировано 890 000 новых случаев и 450 000 смертей от данной патологии. Заболеваемость продолжает расти и к 2030 г. предположительно вырастет на 30% [1]. Ежегодно во всем мире около 52 000 новых случаев рака головы и шеи вызваны ВПЧ, в том числе 30,0% рака ротоглотки, 2,1% рака полости рта и 2,3% рака гортани [2].

Большинство случаев рака головы и шеи вызваны вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 типа, включенного во все 3 доступные в мире вакцины против ВПЧ. Чаще всего ВПЧ 16 типа обнаруживают при раке ротоглотки [3].

Наиболее эффективный метод профилактики — вакцинация против ВПЧ. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database), на июнь 2020 г. вакцинация против ВПЧ включена в национальные программы иммунизации 107 стран мира, из них 42 страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, в 4 странах она включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд региональных календарей профилактических прививок субъектов Федерации) [4]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи.

Цель исследования — определение основных клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Задача исследования: определить основные факторы риска и дать клинико-эпидемиологическую характеристику рака головы и шеи на основе анализа персональных анамнестических сведений и результатов выявления ВПЧ среди обследованных пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) пациентов онкологического и травматолого-ортопедического отделений университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова у больных с данными проявлениями инфекции. В исследование было включено 295 пациентов с установленным диагнозом ЗНО головы и шеи с различной

стадией патологического процесса, кодирующиеся следующими рубриками Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): губа (C00), полость рта (C01 – 06, 07, 09, 14), глотка (C10 – 13), гортань (C32). В контрольную группу было включено 200 условно здоровых пациентов без ЗНО головы и шеи травматолого-ортопедического отделения.

Проведен ретроспективный анализ результатов качественного определения ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (16 и 18 типов) в соскобе эпителиальных клеток методом ПЦР.

Данные о статусе курения, в том числе курения кальяна, о частоте потребления алкогольных напитков разной крепости, о стоматологическом статусе пациента и о количестве половых партнеров на протяжении жизни были собраны методом телефонного опроса. Интенсивность курения была оценена в единицах «пачки/лет», которая вычислялась путем подсчета числа сигарет, выкуриваемых в день, умноженного на количество лет курения и деленного на 20 [5]. При этом если участник в течение жизни отказывался от курения, то из расчета исключали годы, когда курения не было.

Расчет 95% доверительных интервалов, объема выборки, а также анализ и обработка данных проводились с помощью программ Epi Tools, Epi Info, Microsoft Office Excel 2010 и RStudio Desktop 1.2.5033. Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Критической границей достоверности была принята величина, равная 0,05.

Анализ употребления алкоголя был представлен с помощью переменных по частоте потребления алкогольных напитков разной крепости. Частота потребления алкогольных напитков указывалась с расчетом количества раз в день. Согласно рекомендациям ВОЗ, одна стандартная доза алкоголя содержит 20 г этанола [6]. Определение уровней потребления алкоголя путем пересчета на стандартные порции в день основано на материалах Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019 [7] и European Medicines Agency (EMA), 2010 [8] Умеренным потреблением считается потребление максимум 2 стандартных доз или 20 г чистого спирта в день. Рискованным потреблением считается 3–6 стандартных доз или до 60 г чистого спирта в день. Тяжелым потреблением считается 6 и более стандартных доз или 60 г и более чистого спирта в день.

Проведен анализ самооценки стоматологического здоровья пациентов. Опрос включал вопросы, касающиеся самооценки состояния зубов и десен, наличия съемных протезов и частоты посещения врача-стоматолога [9].

Результаты и обсуждение

Наиболее часто обнаруживался у пациентов с раком полости рта и раком глотки ВПЧ 16 типа — в 75,7% случаев (ДИ: 56,7 — 89,1%) и в 69,6% случаев (ДИ: 45,2 — 87,5%) соответственно, а ВПЧ 18 типа в этих группах обнаруживался в 21,6% (ДИ: 9,1 — 40,2%) и в 21,7% (ДИ: 7,3 — 45,3%) соответственно. Среди пациентов с раком гортани был выявлен только ВПЧ 16 типа — в 25% случаев (ДИ: 4,7 — 63,2%).

Курение. Исследование показало, что зависимость между курением и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, $OR = 2,07$ (ДИ: 1,07 — 4,02).

В результате исследования было установлено, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля мужчин составила 83,3% (ДИ: 65,3 — 93,6%), среди которых доля курящих мужчин на момент анкетирования составляет 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%); мужчин, куривших ранее, но бросивших на момент проведения анкетирования, — 73,3% (ДИ: 51,9 — 88,2%). Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля женщин составила 16,7% (ДИ: 6,4 — 34,7%), среди которых доля курящих женщин на момент анкетирования составляет 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%); женщин, куривших ранее, но бросивших на момент проведения анкетирования, — 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%). Доля никогда не куривших мужчин среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составила 64,5% (ДИ: 48,6 — 78,2%), а женщин — 35,5% (ДИ: 21,8 — 51,4%).

Среди курящих мужчин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи стаж курения от 5 до 10 лет был у 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%), от 11 до 20 лет — у 13,3% (ДИ: 4,3 — 31,9%), от 21 до 40 лет — у 40,0% (ДИ: 21,3 — 61,6%), от 41 до 50 лет — у 20,0% (ДИ: 7,8 — 40,5%). Среди курящих женщин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи стаж курения от 5 до 10 лет, от 11 до 20 лет и от 21 до 40 лет был у 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%) в каждой группе.

Число сигарет, выкуриваемых в день, среди мужчин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составило от 5 до 10 сигарет у 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%), от 11 до 20 — у 60,0% (ДИ: 38,4 — 78,7%), более 20 сигарет — у 13,3% (ДИ: 4,3 — 31,9%). Число сигарет, выкуриваемых в день, среди женщин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи было от 5 до 10 сигарет в день у 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%), от 11 до 20 сигарет — у 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,8%).

Индекс курения менее 10 «пачка/лет» среди курящих мужчин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составил 26,7% (ДИ: 11,8 — 48,1%) и более 10 «пачка/лет» — 73,3% (ДИ: 51,9 — 88,2%). Индекс курения менее 10 «пачка/лет» среди курящих женщин с ВПЧ-ассоциированным раком го-

ловы и шеи составил 33,3% (ДИ: 9,4 — 70,%) и более 10 «пачка/лет» — 66,7% (ДИ: 29,2 — 90,6%).

Пассивное курение. Анализ результатов сравнения пассивного курения с контрольной группой свидетельствует об отсутствии статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, $OR = 1,95$ (ДИ: 0,95 — 4,03).

Среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи воздействию пассивного курения подвергались 85,7% (ДИ: 66,1 — 95,3%) мужчин и 14,3% (ДИ: 4,7 — 33,9%) женщин. Длительность воздействия пассивного курения среди мужчин была от 5 до 20 лет у 58,3% (ДИ: 34,9 — 78,9%), от 21 до 35 лет — у 16,7% (ДИ: 5,5 — 38,5%) и от 36 до 45 лет — у 25,0% (ДИ: 9,9 — 48,4%). Среди всех женщин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи длительность воздействия пассивного курения была от 5 до 20 лет.

Курение кальяна. Исследование показало, что зависимость между курением кальяна и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, $OR = 3,06$ (ДИ: 1,06 — 8,80).

Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля мужчин составила 85,7% (ДИ: 59,0 — 96,3%), а доля женщин составила 14,3% (ДИ: 3,7 — 41,0%).

Употребление алкоголя. Полученные результаты сравнения употребления алкоголя среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи с контрольной группой свидетельствуют об отсутствии статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи — $OR = 1,85$ (ДИ: 0,86 — 3,97).

Среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи доля умеренного потребления алкоголя составляет 33,3% (ДИ: 17,3 — 53,5%). На долю рискованного потребления алкоголя среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 55,6% (ДИ: 35,7 — 74,0%). На долю тяжелого потребления алкоголя среди пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 11,1% (ДИ: 3,6 — 27,3%).

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи чаще всего предпочитали некрепленое вино (сухое, шампанское — крепость до 12%), на долю которого приходится 38,7% (ДИ: 24,5 — 54,6%). Доля потребления крепких спиртных напитков (водка, коньяк, самогон) составляет 32,3% (ДИ: 19,2 — 48,0%), а доля потребления пива — 29,0% (ДИ: 16,7 — 44,6%).

Тонзиллэктомия. Полученные результаты сравнения пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи с контрольной группой свидетель-

ствуют об отсутствии статистической значимости связи между наличием в анамнезе жизни тонзиллэктомии и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, OR = 0,63 (95% ДИ: 0,18 – 2,24).

Среди пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи тонзиллэктомия в анамнезе жизни встречается в 4,8% (ДИ: 1,8 – 11,2%) случаев, а отсутствие тонзиллэктомии – в 95,2% (ДИ: 88,8 – 98,2%) случаев.

Наличие стоматологического протеза. Исследование показало, что зависимость между наличием стоматологического протеза и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR = 7,32 (95% ДИ: 2,77 – 19,31).

На долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих стоматологический протез, приходится 21,0% (ДИ: 12,9 – 31,4%), а на долю пациентов без стоматологического протеза приходится 79,0% (ДИ: 68,6 – 87,1%).

Наследственность. Исследование показало, что зависимость между отягощенной наследственностью и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR = 7,38 (95% ДИ: 3,1 – 17,8%).

На долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих отягощенную наследственность, приходится 25,8% (ДИ: 16,9 – 36,7%), а на долю пациентов с неотягощенной наследственностью приходится 74,2% (ДИ: 63,3 – 83,1%).

Стоматологический статус. Исследование показало, что зависимость между «плохим» стоматологическим статусом и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR = 33,5 (95% ДИ: 15,0 – 17,8%).

На долю пациентов основной группы, оценивающих состояние своих зубов и десен как «хорошее», приходится 16,3% (ДИ: 12,5 – 20,6%), среди которых доля пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи составила 6,3% (ДИ: 2,3 – 14,3%). Оценили состояние своих зубов и десен как «удовлетворительное» 35,3% (ДИ: 30,1 – 40,7%) пациентов, среди которых 17,3% (ДИ: 11,4 – 24,9%) с ВПЧ-положительным раком головы и шеи. На долю пациентов основной группы, оценивающих состояние полости рта как «плохое», приходится 47,8% (ДИ: 42,3 – 53,3%), среди которых 19,9% (ДИ: 14,2 – 26,6%) с ВПЧ-положительным раком головы и шеи. 0,7% (ДИ: 0,2 – 1,9%) пациентов основной группы не смогли оценить свой стоматологический статус.

ВПЧ-статус в анамнезе. Исследование показало, что зависимость между наличием ВПЧ-статусом в анамнезе и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой OR = 7,3 (95% ДИ: 2,8 – 19,3%).

Среди пациентов с раком головы и шеи 15,9% (ДИ: 12,2% – 20,2%) сообщили о наличии вирусных бородавок различной локализации в анамнезе, из них у 27,7% (ДИ: 17,3% – 40,3%) был диагностирован ВПЧ-ассоциированный рак головы и шеи.

Количество половых партнеров на протяжении жизни. Исследование показало, что зависимость между наличием 5 и более половых партнеров на протяжении жизни и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой, OR = 4,95 (ДИ: 2,47 – 9,93).

О наличии одного постоянного полового партнера на протяжении жизни сообщили 13,6% (ДИ: 10,2 – 17,6%), из них 30,0% (ДИ: 18,6 – 43,9%) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи. О 2 – 4 половых партнерах в течение жизни сообщили 56,6% (ДИ: 51,1 – 62,0%) пациентов основной группы, из них на долю пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи приходится 16,8% (ДИ: 11,9 – 22,6%). О 5 и более половых партнерах сообщили 29,8% (ДИ: 25,0 – 35,1%), из них 25,0% (ДИ: 17,3 – 34,1%) пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

Среди лиц, имевших 5 и более половых партнеров на протяжении жизни, о практике орального секса сообщили 12,5% (ДИ: 7,2 – 19,9%), среди которых на долю пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи приходится 36,4% (ДИ: 16,7 – 61,0%).

Согласно литературным данным, ВПЧ является причиной от 0 до 44% случаев рака полости рта, от 0 до 86% – ротоглотки, от 0 до 36% – гортани. Столь большой разброс может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [10]. При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи более 90% случаев связаны с ВПЧ 16 типа [11]. В одном из недавних исследований было показано, что ВПЧ 16 типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2%), в зависимости от локализации рака. Так, 83,0% ВПЧ 16 типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8% – в полости рта и 50,8% – в гортани [12].

В качестве основного фактора риска инфицирования опасными типами ВПЧ является количество сексуальных партнеров на протяжении жизни, практикующих оральный секс, причем в мужской популяции количество половых партнеров в течение жизни в 3 раза больше, чем в женской популяции. Примечательно, что инфицируются намного чаще мужчины от женщин, чем наоборот [13]. Половое различие в частоте инфицирования ВПЧ можно объяснить слабовыраженным и непродолжительным иммунным ответом после развития первичной генитальной инфекции у мужчин, и, как следствие, – снижением защиты при повторном инфицировании во время орального контакта.

В противоположность этому высокий уровень иммунного ответа у лиц женского пола в самых обычных условиях снижает риск повторного инфицирования опасным 16 типом ВПЧ на 50% [14].

Курение табака International Agency for Research on Cancer (IARC) относит к достоверному фактору риска развития рака [15]. Риск возникновения рака носоглотки на 59% выше среди курильщиков [16]. Исследование показало, что курение имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе в 2 раза больше, по сравнению с контрольной. Курение кальяна имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 3 раза, по сравнению с контрольной.

Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60% выше у людей, которые теряют более 6 зубов, то есть риск увеличивается с увеличением количества потерянных зубов [17]. Риск рака полости рта на 42% выше у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в 4 раза выше у людей с неподходящими протезами [18]. Связь между состоянием полости рта и риском ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучен. Tezal M. et al. обнаружили повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным [19], OR = 2,61 (95% ДИ: 1,58 – 4,30). Исследование показало, что наличие стоматологического протеза имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 7 раз по сравнению с контрольной, а шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с «плохим» стоматологическим статусом больше в 33 раза по сравнению с контрольной.

В результате исследования было установлено, что наличие онкологических заболеваний среди близких родственников пациента имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с наличием наследственного фактора больше в 7 раз, по сравнению с контрольной.

Возможным свидетельством связи между ВПЧ-ассоциированными ЗНО и другими ВПЧ-ассоциированными состояниями может являться наличие, например, вирусных бородавок в анамнезе у больных с раком головы и шеи. В результате исследования было установлено, что шансы

развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе с положительным ВПЧ-статусом больше в 7 раз, по сравнению с контрольной. То есть положительный ВПЧ-статус имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Риск развития рака ротоглотки, миндалин и основания языка выше среди людей с большим количеством половых партнеров, практикующих оральный секс, а также среди людей, начавших половую жизнь в более раннем возрасте, и у мужчин, которые когда-либо имели половые контакты с мужчинами, что подтверждает половой путь передачи ВПЧ [20]. Исследование показало, что 5 и более половых партнёров на протяжении жизни имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в 5 раз по сравнению с контрольной.

Большинство ВПЧ-положительных форм рака головы и шеи связаны с ВПЧ 16 и 18 типов [13]. Эти два типа также присутствуют в большинстве злокачественных новообразований аногенитальных органов и шейки матки [14], что можно частично объяснить изменениями в сексуальном поведении в последние десятилетия. Фактически в XXI в. произошло снижение возраста начала половой жизни, увеличение числа партнеров, практикующих оральный секс [21], а также свободный доступ к сайтам онлайн-знакомств [22]. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральный секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [13].

В литературе не так много исследований, посвященных определению зависимости наличия ВПЧ от возраста больных. Только один автор отмечает, что при плоскоклеточном раке ротоглотки ВПЧ 16 типа определяется чаще всего у людей молодого возраста [21]. Проведенный анализ установил средний возраст потенциально ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи, который составил 58,6 лет, что соответствует литературным данным [22].

Исследования показали, что ВПЧ-положительный рак головы и шеи может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [23] и высшим образованием [24].

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзиллэктомий за последние 50 лет [25]. Количество тонзиллэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тыс. (1965 г.) до 289 тыс. (2010 г.) [26].

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [27]. Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [28]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого онкогенного риска – 16, 18 и низкого онкогенного риска – 6 и 11.

Меры по предотвращению реализации механизма передачи направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества половых партнёров, практикующих оральный секс), главным образом, путём санитарно-просветительской работы среди населения. В настоящее время перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения.

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 [28].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи должен быть использован в дальнейшей разработке направлений оптимизации систем эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции. Продемонстрирована роль курения, курения кальяна, употребления сильно горячих напитков, наличия стоматологического протеза, наследственности, «плохого» стоматологического статуса, положительного ВПЧ-статуса в анамнезе, 5 и более половых партнёров на протяжении жизни в качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Требуется более детального изучения такой фактор риска, как наличие в анамнезе жизни у онкологических больных оральных половых контактов и количество половых партнеров, практикующих оральный секс.

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями головы и шеи.

Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Результаты анализа клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи могут быть использованы в дальнейшей разработке направлений оптимизации систем эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции.

Литература

1. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941 – 1953 (2019).
2. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020, 8, e180–e190. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>
3. Chaturvedi A. K., Anderson W. F., Lortet-Tieulent J., Curado M. P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P. S., Bray F., Gillison M. L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4550 – 9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870
4. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization programme. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx.
5. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. – 960 с.
6. Алкоголь и онкологические заболевания в Европейском регионе ВОЗ. Призыв к более активной профилактике. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP); 2019 (https://www.shaap.org.uk/images/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf).
8. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London: European Medicines Agency (EMA); 2010 (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf).
9. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. Geneva, World Health Organization, 2013
10. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., Cengiz M., Gullu I., & Guler Tezel G. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2018; 18(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.
11. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D. C., Gheit T., Olshan A. F., Wisniewski K., Wunsch-Filho V., Toporcov T. N., Tajara E. H., Levi J. E., Moyses R. A., Boccia S., Cadoni G., Rindi G., Ahrens W., Merletti F., Conway D. L., Wright S., Carreira C., Renard H., Chopard P., McKay-Chopin S., Scelo G., Tommasino M., Brennan P., D'Souza G. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 2017; 140(9): 1968 – 75. doi:10.1002/ijc.30608
12. Castellsagué X., Alemany L., Quer M. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016; 108(6): djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403

13. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017;167:714–724. doi: 10.7326/M17-1363

14. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent.* 2018;9:e12313. doi: 10.1111/jicd.12313

15. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.

16. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582

17. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074

18. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology.* 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002

19. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* 2012; 138 (7): 669. doi: 10.1001/archoto.2012.873

20. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med.* 2004; 27: 172-184. doi: 10.1207 / s15324796abm2703_5

21. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav.* 2017; 46: 1641-1652. doi: 10.1007 / s10508-015-0656-4

22. Kingma D. W., Allen R. A., Moore W., Caughron S. K., Melby M., Gillies E. M. et al. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. *Anticancer Res.* 2010; 30 (12): 5099-104

23. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman MT, Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch CF, Wentzensen N., Jordan RC, Altek-ruse S., Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10; 29 (32): 4294-301. doi: 10.1200 / JCO.2011.36.4596

24. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596

25. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160(5):814–819. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.041

26. Surgical operations in short stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat.* 1971;13(April):1–8

27. Дьяков, И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадривалентной вакцины // И.А. Дьяков // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108.

28. Хрянин, А.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции // А.А. Хрянин, О. Решетников. Л.А. Коломиец // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №5. – С. 49–55.

References

1. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941-1953 (2019).

2. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020, 8, e180 – e190. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862245/>

3. Chaturvedi A. K., Anderson W. F., Lortet-Tieulent J., Curado M. P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P. S., Bray F., Gillison M. L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4550-9. doi: 10.1200 / JCO.2013.50.3870

4. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization program. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx.

5. Pulmonology: national guidelines / ed. A.G. Chuchalin. – M.: GEOTAR-Media. 2009. -- 960 p.

6. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP); 2019 (https://www.shaap.org.uk/images/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf).

8. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London: European Medicines Agency (EMA); 2010 (https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-developmentmedicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf).

9. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. Geneva, World Health Organization, 2013

10. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., Cengiz M., Gullu I., & Guler Tezel G. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.

11. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler DC, Gheit T., Olshan AF, Wisniewski K., Wunsch-Filho V., Toporcov TN, Tajara EH, Levi JE, Moyses RA, Boccia S., Cadoni G., Rindi G., Ahrens W., Merletti F., Conway DI, Wright S., Carreira C., Renard H., Chopard P., McKay-Chopin S., Scelo G., Tommasino M., Brennan P., D'Souza G. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 2017; 140 (9): 1968–75. doi: 10.1002 / ijc.30608

12. Castellsagué X., Alemany L., Quer M. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016; 108 (6): djv403. doi: 10.1093 / jnci / djv403

13. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med.* 2017; 167: 714-724. doi: 10.7326 / M17-1363

14. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent.* 2018; 9: e12313. doi: 10.1111 / jicd.12313

15. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.

16. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582

17. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational

Studies. PLoS ONE. 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074

18. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*, 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002

19. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2012; 138 (7): 669. doi: 10.1001 / archoto.2012.873

20. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med*. 2004; 27: 172-184. doi: 10.1207 / s15324796abm2703_5

21. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav*. 2017; 46: 1641-1652. doi: 10.1007 / s10508-015-0656-4

22. Kingma D. W., Allen R. A., Moore W., Caughron S. K., Melby M., Gillies E. M. et al. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. *Anticancer Res*. 2010; 30 (12): 5099-104

23. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman MT, Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch CF, Wentzensen N., Jordan RC, Altek-ruse S., Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10; 29 (32): 4294-301. doi: 10.1200 / JCO.2011.36.4596

24. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596

25. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics*. 2012; 160 (5): 814-819. doi: 10.1016 / j.jpeds.2011.11.041

26. Surgical operations in short - stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat*. 1971; 13 (April): 1–8

27. Dyakov, I.A. Pharmacoeconomic efficacy of a quadrivalent vaccine. // *Medical advice*. – 2016. – No. 19. – P. 103-108.

28. Khryanin A. A. Reshetnikov O., Kolomiets L. A. New opportunities for the prevention of human papillomavirus infection. // *Bulletin of Dermatology and Venereology*. – 2009. – No. 5. – pp. 49–55.

Автор:

Белякова Екатерина Николаевна – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-977-642-65-14, e-mail: belyakova_e_n@student.sechenov.ru