

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis

S.V. Vinokurova, A.N. Katargin

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Contacts: Svetlana Vladimirovna Vinokurova – e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз

С.В. Винокурова, А.Н. Катаргин

НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва, Россия
Контакты: Винокурова Светлана Владимировна – e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

人乳头瘤病毒与上呼吸道疾病：头颈部癌症和呼吸道乳头状瘤病

S.V. Vinokurova, A.N. Katargin

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
通讯作者: Svetlana Vladimirovna Vinokurova – e-mail: s.vinokurova@ronc.ru

Doi: 10.25792/HN.2023.11.1.62–73

Human papillomaviruses (HPV) are epitheliotropic viruses that affect the cutaneous and mucosal epithelium of the genitals and oral cavity. High-risk HPV (HPV type 16, 18, etc.) infection induces the development of cervical cancer, anogenital carcinomas, and a large proportion of head and neck squamous cell carcinomas. Low-risk HPVs, mainly HPV types 6 and 11, cause benign lesions, such as exophytic condyloma of the anogenital tract, as well as inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses, laryngeal papillomatosis, which also have the potential for malignant transformation in a long-term recurrent course. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the main histological subtype of head and neck cancer and one of the most common types of cancer worldwide. The main risk factors for the development of head and neck cancer are alcohol and tobacco consumption, as well as high-risk HPV infection. In recent decades, there has been a downward trend in the incidence of the HNSCC associated with smoking, but an increase in HPV-induced tumors in younger adults. Despite significant advances in diagnostics and modern clinical oncology, head and neck cancer mortality has not declined for several decades. One of the effective methods of combating viral infection is vaccine prevention. Currently available vaccines against HPV 6, 11, 16, 18, and other high-risk HPVs are widely used to prevent HPV-associated malignant and benign lesions according to the registered indications for use in both males and females.

Keywords: human papillomaviruses, head and neck cancer, oropharyngeal cancer, respiratory papillomatosis, prophylactic vaccination

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

Funding. There was no funding for this study

For citation: Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Head and neck. Russian Journal. 2023;11(1):62–73

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

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к эпителиотропным вирусам, которые поражают кожный и слизистый эпителий половых органов и ротовой полости. ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ типа 16, 18 и др.) являются этиологическим фактором развития злокачественных опухолей шейки матки, карцином аногенитального тракта и значительной части плоскоклеточных карцином различных отделов головы и шеи. ВПЧ низкого онкогенного риска, главным образом, ВПЧ 6 и 11 типов, вызывают доброкачественные поражения, такие как экзофитные кондиломы аногенитального тракта, а также инвертированные папилломы полости носа и околоносовых пазух, папилломатоз гортани, которые при длительном рецидивирующем течении также обладают потенциалом злокачественной трансформации. Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (ПКГШ) являются основным гистологическим подтипом опухолей головы и шеи и одним из самых распространенных форм рака во всем мире. Основными факторами риска развития опухолей

головы и шеи являются употребление алкоголя и табака, а также инфекция ВПЧ высокого канцерогенного риска. В последние десятилетия отмечается тенденция снижения заболеваемости ПКГШ, связанных с курением, но при этом возрастает число ВПЧ-индуцированных опухолей у людей более молодого возраста. Несмотря на значительные достижения в диагностике и современной клинической онкологии, смертность от злокачественных новообразований головы и шеи не снижается уже на протяжении нескольких десятилетий. Одним из эффективных методов борьбы с вирусной инфекцией является вакцинопрофилактика. Существующие на сегодняшний день вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18 и других высокоонкогенных ВПЧ получили широкое распространение в качестве средства профилактики ВПЧ-ассоциированных злокачественных и доброкачественных поражений в соответствии с зарегистрированными показаниями к применению, как у женщин, так и у мужчин.

Ключевые слова: вирусы папилломы человека, рак головы и шеи, рак ротоглотки, респираторный папилломатоз, профилактическая вакцинация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки

Для цитирования: Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2023;11(1):62–73.

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

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种上皮样病毒, 会影响生殖器和口腔的皮肤和粘膜上皮。高危型 HPV (HPV 16 型和 18 型等) 感染可导致宫颈癌、肛门生殖器癌和大部分头颈部鳞状细胞癌的发生。低风险 HPV, 主要是 6 型和 11 型 HPV, 会导致良性病变, 如肛门生殖道的外生尖锐湿疣, 以及鼻腔和鼻窦的内翻性乳头状瘤、喉乳头状瘤病, 这些疾病在长期复发过程中也有可能发生恶性转化。头颈部鳞状细胞癌 (HSCC) 是头颈部癌症的主要组织学亚型, 也是世界范围内最常见的癌症类型之一。

头颈部癌症发生的主要危险因素是饮酒和吸烟, 以及高危 HPV 感染。近几十年来, 与吸烟相关的 HNSCC 发病率呈下降趋势, 但在年轻人中 HPV 诱导的肿瘤有所增加。尽管诊断学和现代临床肿瘤学取得了重大进展, 但几十年来头颈部癌症死亡率并没有下降。疫苗预防是对抗病毒感染的有效方法之一。目前, 针对 HPV 6、11、16、18 和其他高风险 HPV 的疫苗被广泛用于预防 HPV 相关的恶性和良性病变, 根据男性和女性使用的注册适应症。

关键词: 人乳头瘤病毒、头颈部癌症、口咽部癌症、呼吸道乳头状瘤病、预防接种

利益冲突: 提交人没有需要声明的利益冲突。

基金: 这项研究没有资金。

引用: Vinokurova S.V., Katargin A.N. Human papillomavirus and upper respiratory diseases: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Head and neck. Russian Journal.* 2023;11(1):62–73

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料 (表格、图纸、患者照片) 的可能性负责。

Введение

Рак головы и шеи, или плоскоклеточная карцинома головы и шеи (ПКГШ), включает в себя группу злокачественных опухолей, которые поражают слизистые оболочки в различных анатомических участках верхних дыхательных путей, включая полость рта, носоглотку и околоносовые пазухи, ротоглотку и гортань.

ПКГШ является седьмым по распространенности раком во всем мире, при этом ежегодно на долю этих злокачественных новообразований (ЗНО) приходится более 887 659 новых случаев заболевания и более 453 307 смертей [1]. Основными факторами риска развития этих опухолей являются употребление табака и алкоголя, однако в последние несколько десятилетий вирусы папилломы человека стали новым важным фактором риска развития ПКГШ, особенно для плоскоклеточной карциномы ротоглотки, что позволило выделить новый подтип вирус-ассоциированных опухолей, отличный от ВПЧ-отрицательных ПКГШ.

Заболеваемость ПКГШ зависит от анатомической области головы и шеи и географического региона. Например, рак полости рта и рак гортани являются наиболее распространенными ПКГШ во всем мире, а показатели заболеваемости и смертности выше в развитых странах [1]. ПКГШ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, соотношение заболеваемости примерно равно 3:1 и, как правило, выявляется в возрасте 50–70 лет [2, 3]. При этом последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости плоскоклеточной карциномой ротовой полости и основания языка у более молодых пациентов без традиционных факторов риска, таких как употребление алкоголя или табака [4], что отчасти может быть связано с резким всплеском частоты ВПЧ-ассоциированной плоскоклеточной карциномы ротоглотки [5]. Кроме рака ротоглотки ВПЧ-инфекция также связана с небольшим числом других локализаций ПКГШ. Данные по этому вопросу весьма противоречивы, в основном из-за недостаточной детализации анатомической локализации опухоли и

различных методов выявления ВПЧ. Средние показатели частоты ВПЧ-положительных опухолей других областей головы и шеи, таких как гортань и полость рта, в целом ниже, чем при опухолях ротоглотки [6]. Так, на долю плоскоклеточной карциномы полости рта, вызванной ВПЧ, приходится всего 3,9% случаев, в отличие от 47% случаев плоскоклеточной карциномы миндалин, которые связывают с ВПЧ [7]. Папилломатоз гортани (ПГ) является одним из наиболее распространенных доброкачественных поражений верхних отделов дыхательных путей, встречающихся как у детей первых лет жизни, так и взрослых. Несмотря на то что ПГ в 90% случаев этиологически связан с инфекцией ВПЧ низкого канцерогенного риска, преимущественно ВПЧ 6 и 11 [8], он имеет тенденцию к озлокачествлению в 2–10% случаев, особенно при рецидивирующем течении заболевания [9, 10].

Другие вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и полиомавирусы, также играют патогенную роль в развитии некоторых редких типов ПКГШ, иногда совместно с ВПЧ. Однако ВПЧ-ассоциированные карциномы ПКГШ представляют собой отдельную многочисленную группу опухолей, отличающуюся по молекулярно-биологическим и клиническим характеристикам от ВПЧ-отрицательных ЗНО головы и шеи. Следует отметить, что во всем мире заболеваемость ПКГШ за последнее десятилетие выросла на 36,5% [1, 11], при этом число ВПЧ-ассоциированных опухолей растет и по прогнозам будет продолжать увеличиваться.

Для всех отделов головы и шеи доля ВПЧ 16/18-ассоциированных опухолей составляет около 84,9%, а для основных типов ВПЧ (6/11/16/18 и др) в совокупности – 89,7% [12], и поэтому ожидается, что вирус-положительные ПКГШ можно предотвратить профилактической вакцинацией против ВПЧ

Роль ВПЧ в развитии ЗНО головы и шеи

Онкогенная роль ВПЧ была впервые выявлена 40 лет назад благодаря работам будущего Нобелевского лауреата, профессора Х. Хаузена, который предположил связь между вирусом и возникновением рака шейки матки [13]. Более поздние исследования подтвердили этиологическую роль нескольких типов ВПЧ в развитии рака шейки матки и других эпителиальных опухолей [14, 15]. Доказательства причинно-следственной связи между ВПЧ и некоторыми видами рака головы и шеи были впервые представлены M.L. Gillison и соавт. в 2000 г. [16]. В этих исследованиях убедительно показано наличие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток и выявлены морфологические и генетические особенности вирус-ассоциированного рака.

ВПЧ – это гетерогенная группа ДНК-содержащих вирусов, относящихся к семейству *Papillomaviridae*. ВПЧ относятся к эпителиотропным вирусам и инфицируют базальные клетки плоскоклеточного эпителия кожных или слизистых покровов ротовой и генитальной областей. В связи с этим их подразделяют на кожные и мукозальные ВПЧ. Из 205 типов ВПЧ около 40 инфицируют слизистый эпителий генитального тракта и эпителий различных анатомических участков верхних дыхательных путей [17–19]. По степени риска развития онкологических заболеваний их подразделяют на 2 основные группы: высокого и низкого канцерогенного риска. К группе высокого риска относят ВПЧ 16-го, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 и 70-го типов, к ВПЧ низкого риска – 6-го, 11, 42, 43 и 44-го типов [15]. Среди ВПЧ высокого риска 16-й тип представляет собой наиболее распространенную ВПЧ-инфекцию как при раке шейки матки, так и при карциномах различных анатомических

участков головы и шеи, в то время как ВПЧ низкого риска 6/11 связаны с доброкачественными поражениями аногенитальной области, а также головы и шеи.

Геномы всех типов ВПЧ имеют сходную структуру и представляют собой двуцепочечную кольцевую молекулу ДНК размером около 8000 пар оснований, которая содержит 8–10 рамок считывания в зависимости от типа ВПЧ. В геноме ВПЧ выделяют несколько основных районов: некодирующий регуляторный участок; участок, кодирующий ранние гены *E1–E5* (*E* – early genes); и участок, кодирующий поздние гены *L1* и *L2* (*L* – late genes) [20]. Продукты вирусных генов *E1* и *E2* вовлечены в контроль вирусной репликации, кроме того, *E2* – основной регулятор вирусной транскрипции, а продукт гена *E5* обеспечивает механизмы иммунной эвазии и оптимизации эффективности амплификации вирусного генома. Белок *E4* играет важную роль в созревании вирусных частиц и высвобождении вируса с поверхности эпителия. *E6* и *E7* являются главными вирусными онкобелками и играют ключевую роль в период нормального вирусного цикла и процессе трансформации инфицированного эпителия. Поздние гены *L1* и *L2* кодируют малый и главный капсидные белки.

Одними из важных факторов, необходимых для инициации процесса трансформации и прогрессии рака, является повышенная экспрессия вирусных онкобелков *E6* и *E7* [21], которая зависит от нарушения *E2*-опосредованной регуляции вирусной транскрипции. Это может быть связано с разрывом рамки считывания вирусного белка *E2* во время интеграции генома вируса в хромосомы клетки-хозяина [22] или блокированием сайтов связывания этого транскрипционного фактора за счет ДНК-метилирования [23, 24]. Эти закономерности продемонстрированы как для рака шейки матки [25, 26], так и для ВПЧ-положительных случаев ПКГШ [27, 28].

Вирусный онкобелок *E6* способен воздействовать на множество клеточных факторов хозяина и нарушать сигнальные пути в инфицированной клетке. Наиболее изученной функцией *E6* ВПЧ высокого канцерогенного риска является деградация белка-супрессора опухолевого роста *p53* с целью нарушения про-апоптотической передачи сигнала в инфицированной клетке [29]. *E6* ВПЧ низкого канцерогенного риска (ВПЧ 6 и 11) не проявляют способности к деградации *p53*, однако *E6* ВПЧ как высокого, так и низкого риска способны ингибировать *p53* сигнальные пути, предотвращая ацетилирование *p53* [30, 31] или препятствуя взаимодействию *p53* с ДНК [32]. В случае персистирующей вирусной инфекции длительная потеря функции *p53* приводит к накоплению генетических нарушений и таким образом способствует инициации процесса трансформации в инфицированном эпителии и прогрессии злокачественного роста.

Онкобелок *E7*, как и *E6*, является многофункциональным и взаимодействует с многочисленными клеточными белками. Наиболее известной функцией *E7* является нарушение регуляции перехода *G1/S*-фазы клеточного цикла с целью увеличения пролиферации путем нарушения активности фактора транскрипции *E2F*. В неинфицированных клетках фосфорилирование *pRb* с помощью различных циклин-зависимых протеинкиназ (*CDK2*, *CDK4* или *CDK6*) в фазе *G1*, вызывает диссоциацию *E2F*, что приводит к экспрессии генов, необходимых для продвижения клетки в *S*-фазу клеточного цикла. Однако во время инфекции ВПЧ нарушение регуляции факторов транскрипции *E2F* достигается в основном за счет связывания *E7* с *pRb*, что приводит к разрушению комплекса *pRb-E2F* и освобождению *E2F*

с последующей активацией экспрессии E2F-зависимых генов, связанных с прогрессией клеточного цикла и пролиферацией [21]. В отличие от этого белки E7 ВПЧ низкого канцерогенного риска имеют значительно более слабое сродство к pRb, что, вероятно, обуславливает отсутствие у них выраженной трансформирующей активности [33].

Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированных поражений головы и шеи

ЗНО органов головы и шеи – это гетерогенная группа опухолей. За исключением небольшой части опухолей слюнных желез, плоскоклеточные карциномы в совокупности составляют более 90% всех опухолей в области головы и шеи. Карциномы головы и шеи происходят из клеток плоскоклеточного эпителия различных органов и в связи с неоднородностью получили специфический идентификатор по Международной классификации болезней-10 (МКБ-10) для каждого анатомического сайта происхождения опухоли. Опухоли органов головы и шеи можно условно разбить на подгруппы в соответствии с локализацией: ротовую и носовую полости, ротоглотку, гортань и гортаноглотку, что соответствует кодам МКБ-10 (C00–C06, C09–C10, C11, C13, C14, C32).

В совокупности, общее число случаев ЗНО головы и шеи (МКБ-10: C00-13 и 32) составляет 2 287 731 случаев с годовым уровнем заболеваемости и смертности 887 659 и 453 307 соответственно [34]. Эти виды ЗНО преобладают среди мужчин (3:1) и классически связаны с курением. Существует значительный разброс в заболеваемости ПКГШ по отдельным локализациям [35]. Различия были объяснены вкладом дополнительных факторов, таких как употребление алкоголя, жевание бетеля, курение местных сигар [36], воздействие органических растворителей, древесной и стальной пыли, неудовлетворительная гигиена полости рта [37, 38], пищевые привычки, генетическая предрасположенность [39], а также воздействие инфекции вируса Эпштейна-Барр [40, 41] и ВПЧ [42, 43].

Инфекция ВПЧ выделяется как независимый фактор риска развития рака для отдельных сублокализаций головы и шеи. С изменением образа жизни ВПЧ-положительные ПКГШ заболевания растут с угрожающей скоростью [44]. Несмотря на то что многочисленные исследования посвящены анализу инфекции ВПЧ в области головы и шеи, точная оценка частоты ВПЧ-положительных ЗНО остается неопределенной [45]. Анализ литературы показывает значительные колебания частоты встречаемости ВПЧ при ПКГШ, которые варьируются от 0 до 100% в различных исследованиях [46, 47]. При комплексном анализе 60 исследований из разных географических регионов, показано, что на долю ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи в мире приходится от 25,9 [46] до 30% [48]. Данные по частоте встречаемости ВПЧ-положительных доброкачественных и злокачественных поражений в различных анатомических участках головы и шеи представлены на рис. 1.

Данные о распространенности и распределении типов ВПЧ по участкам в различных областях головы и шеи в целом подразделяют на полость носа с околоносовыми пазухами, полость рта (первые две трети языка, дно полости рта, десна, небо, слизистая губ и другие участки), глотку (ротоглотка с миндалинами и основанием языка, носоглотка), гортань. Данные (средние значения), представленные на рис. 1, получены из различных систематических обзоров и мета-анализов [47, 49–56].

Частота ВПЧ-ассоциации различна в зависимости от локализации опухоли. Самая высокая частота (35%) наблюдается при опухолях, расположенных в ротоглотке [46, 57], особенно при опухолях в лимфоэпителиальных участках головы и шеи, таких как небная миндалина (56–62%) [12, 58] и основной языка (40%) [58]. Установлено, что клетки тонзиллярных крипт, похожие на клетки на границе перехода однослойного цилиндрического и многослойного плоского эпителия (в зоне трансформации) шейки матки [46, 59], образуют прерывистый однослойный эпителий, который более восприимчив к воздействию вирус-индуцированной онкогенной трансформации, чем эпителиальные клетки ротовой полости. Этот факт объясняет, что более низкие показатели ВПЧ-положительных опухолей наблюдаются в полости рта (от 5,8 до 23,5%), в гортани (от 3,3 до 24,0%) или в мягком небе (3,1%) [60]. Несмотря на то что глотка включает в себя гортаноглотку, ротоглотку и носоглотку, все три участка демонстрируют различную восприимчивость к ВПЧ-инфекции. В ротоглотке чаще всего встречаются ВПЧ-инфекции высокого риска. В носоглотке чаще встречается вирус Эпштейна-Барр, чем ВПЧ. Около 14% рака гортаноглотки и 18% карциномы гортани связаны с ВПЧ-инфекцией высокого канцерогенного риска [61], а 90% доброкачественных поражений гортани вызваны инфекцией ВПЧ низкого риска.

Для всех отделов головы и шеи доля ВПЧ16/18 положительных ПКГШ составляет около 84,9%, а для всех основных типов ВПЧ (ВПЧ6/11/16/18/31/33/45/52/58) в совокупности – 89,7% [48]. При этом важно отметить, что распространенность ВПЧ 16 в опухолях головы и шеи составляет 83,0% [62], что значительно выше, чем при раке шейки матки – 55,5% [46, 63]. Гортань обычно инфицирована ВПЧ низкого риска (ВПЧ 6-го и 11-го типов), что клинически проявляется в развитии папилломатоза гортани – доброкачественного поражения, однако при этом показано, что около 2–10% инфекций приводят к злокачественной трансформации, особенно в случае рецидивирующего течения заболевания [9, 10]. Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированных доброкачественных и злокачественных поражений головы и шеи представлена в таблице.

Синоназальная плоскоклеточная карцинома (СНПК) – редкая и агрессивная злокачественная опухоль с плохим прогнозом. На долю СНПК приходится 5% случаев рака головы и шеи. Наиболее представленным гистологическим типом является плоскоклеточная карцинома (35–60%), прогноз которой неблагоприятный: общая 5-летняя выживаемость составляет 34–40% [52]. Показано, что на долю ВПЧ 16/18-положительных СНПК приходится, по разным данным, от 15,2–30% [64]. Следует отметить, что в недавних сообщениях говорится о синоназальных карциномах, которые возникают из инвертированных папиллом и связаны с ВПЧ низкого риска 6/11 [50].

Инвертированная папиллома (ИП) – это доброкачественная опухоль [49], которая возникает из слизистой оболочки, выстилающей полость носа и околоносовых пазух. Встречается редко и составляет 0,5–4% всех новообразований синоназальной области [51]. Частота ВПЧ-положительных ИП составляет 27,8% (95% ДИ 18,2–37,3%). При ИП выявлено преобладание ВПЧ 6/11 по сравнению с ВПЧ 16/18 в соотношении 2,8:1 соответственно.

Плоскоклеточная карцинома полости рта (ПКПР) является наиболее частым типом ПКГШ. Ежегодно во всем мире диагностируются более 500 000 новых случаев ПКПР [1]. ПКПР чаще всего инвазирует местные ткани и распространяется на лимфатические узлы, а 5-летняя выживаемость пациентов составляет всего 50% [68]. Курение и употребление алкоголя

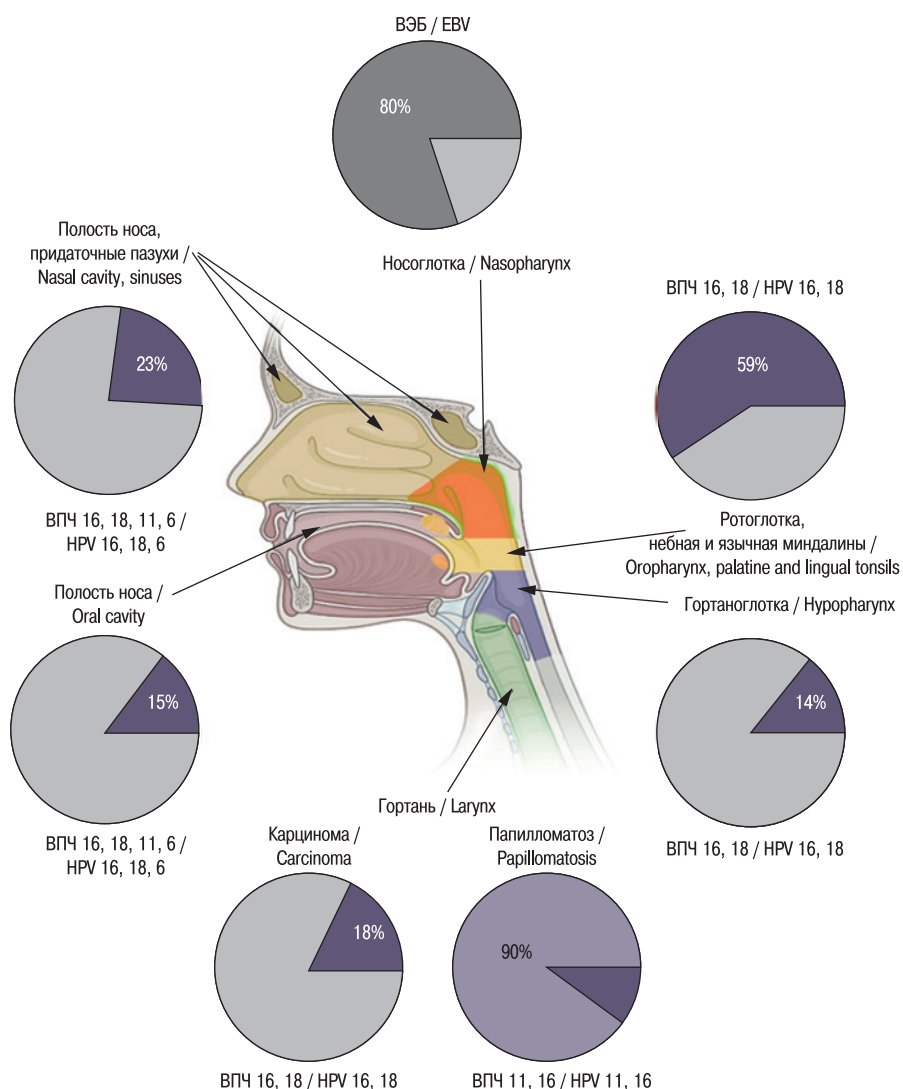


Рис. 1. Распространенность ВПЧ в различных анатомических участках головы и шеи
 Fig. 1. HPV prevalence in different anatomical areas of the head and neck

Таблица Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированных поражений головы и шеи Table Frequency of HPV-associated head and neck lesions				
Отдел головы и шеи Head and neck area	Тип опухоли Tumor type	Частота ВПЧ, % HPV presence frequency, %	Подтипы ВПЧ HPV subtypes	Ссылка Reference
Голова и шея Head and neck	Плоскоклеточные карциномы всех отделов Squamous cell carcinoma of all areas	25,9–30,0	16, 18, 11, 6 и др.	[46, 47]
Полость носа (придаточные пазухи носа) Nasal cavity (sinuses)	Синоназальная карцинома Sinonasal carcinoma	15,2–30,0	16, 18, 11, 6	[50, 52, 64]
	Инвертированная папиллома Inverted papilloma	18,2–37,3	11, 6, 16, 18	[49, 51]
Полость рта Oral cavity	Плоскоклеточная карцинома полости рта Oral squamous cell carcinoma	5,8–23,5	16, 18, 11, 6	[65, 66]
	Карцинома языка Tongue carcinoma			
Ротоглотка Oropharynx	Карцинома миндалин Carcinoma of the tonsil	56–62	16, 18	[12, 58]
	Карцинома языка Carcinoma of the tongue	40	16, 18	[58]
Гортань Larynx	Карцинома гортани Laryngeal carcinoma	8–28	16, 18	[62, 67]
	Папилломатоз гортани Laryngeal papillomatosis	90	6, 11	[8]

являются основными факторами риска развития ПКПР. Однако инфекция ВПЧ была определена как еще один важный фактор риска развития этих карцином [69]. ВПЧ16/18 являются наиболее распространенными генотипами в ВПЧ-положительных ПКПР, частота встречаемости которых составляет 32,4 и 11,3% соответственно [65].

Плоскоклеточная карцинома ротоглотки (ПКР) включает в себя карциному миндалин, основания языка, мягкого неба и язычка. Как и другие ПКГШ, ПКР исторически связывали с употреблением алкоголя и табака. Снижение распространенности курения в большинстве стран с высоким уровнем дохода за последние 20 лет привело к снижению заболеваемости ПКР, однако инфекция онкогенными типами ВПЧ стала важным фактором риска, который привел к росту заболеваемости ПКР за тот же период. Так, на долю ВПЧ-положительных в настоящее время приходится 71 и 51,8% всех случаев ПКР в США и Великобритании соответственно. Среди опухолей ротоглотки сравнительно более высокая частота ВПЧ отмечается в тонзиллярных криптах и основании языка [58]. Из них 85–96% вызваны инфекцией ВПЧ 16 [70].

Карцинома языка (КЯ). Язык, наряду с губой и дном полости рта, представляет собой один из наиболее часто поражаемых участков ротовой полости [71, 72]. Передние две трети языка считаются частью ротовой полости, а задняя треть (основание языка) считается участком ротоглотки. У пациентов с карциномой языка ДНК ВПЧ была обнаружена у 15,7–28,6% пациентов [66, 73]. Причем ВПЧ высокого канцерогенного риска составляют 68,5%, а низкого канцерогенного риска – 21,1%, на долю других подтипов ВПЧ приходится 33,3% опухолей. Наиболее распространенным типом является ВПЧ 16 (42,1%) [66].

Рак гортани является наиболее распространенной злокачественной опухолью головы и шеи в северных районах Китая, а его основным патологическим типом является сквамозно-клеточная карцинома гортани (СККГ) [74]. В последние годы заболеваемость СККГ растет, серьезно угрожая жизни и здоровью людей. По данным многочисленных исследований, частота ВПЧ-инфекции при раке гортани варьируется от 8 до 83% и в среднем составляет 28% [67]. При этом на долю ВПЧ16 приходится 50,8% опухолей, ВПЧ45 – 8,5%, ВПЧ6 – 6,6%, ВПЧ18 – 5,1% [62].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) вызывается преимущественно ВПЧ6/11 и небольшая часть (менее 5%) – ВПЧ16 или другими типами [8]. Заболевание характеризуется ростом множественных папиллом, обычно возникающих в гортани. РРП может проявиться в раннем детстве (ювенильное начало) или во взрослом возрасте. РРП является редким заболеванием, частота которого составляет приблизительно 3 случая на 1 млн человеко-лет у детей, а распространенность – от 3 до 7 случаев на 100 тыс. как у детей, так и у взрослых [75]. Ювенильная форма заболевания обычно проявляется в возрасте от 1 года до 4 лет и одинаково распространена среди детей обоих полов. Заболевание у взрослых имеет широкий пик в возрасте от 20 до 40 лет, но может проявиться и позже, и имеет тенденцию 2:1 в сторону мужчин [8]. Основным фактором риска развития РРП с ювенильным началом является наличие у матери ВПЧ-инфекции во время беременности, при этом риск для потомства у ВПЧ-инфицированных женщин в 200 раз выше, чем у неинфицированных женщин [76]. Ювенильная форма заболевания ассоциируется с увеличением тяжести заболевания, определяемой по числу необходимых хирургических операций, выраженности охриплости или обструкции дыхательных путей [77–80]. Частота рецидивов у пациентов различна, в самых тяже-

лых случаях для поддержания проходимости дыхательных путей требуется хирургическое вмешательство под общим наркозом не реже одного раза в 3 недели. Респираторные папилломы располагаются преимущественно в гортани, но примерно у 17% пациентов поражается трахея, а у 5% – легкие [78]. Папилломы обычно доброкачественные, при этом риск злокачественной трансформации составляет около 2% [81], но может достигать 80% среди пациентов с обширным легочным поражением, причем большинство карцином содержат ВПЧ11 [82].

ВПЧ-положительные ПКГШ как отдельный молекулярный подтип

Выделение ВПЧ-положительных ПКГШ как отдельного молекулярного подтипа основано на широкомасштабных молекулярно-генетических и клинических исследованиях. Как правило, прогноз ВПЧ-ассоциированных ПКГШ значительно лучше, чем для ВПЧ-отрицательных случаев [83]. В мета-анализе, включавшем 42 исследования, показана значительно лучшая выживаемость без прогрессирования и безрецидивная выживаемость для пациентов с ВПЧ-положительными опухолями [84]. Принято считать, что независимо от локализации, ВПЧ-позитивность в ПКГШ является маркером, связанным с более благоприятным прогнозом [16]. Однако прогностическая ценность ВПЧ-статуса должна оцениваться по-разному в зависимости от гистологии опухоли. Большинство ВПЧ-положительных опухолей головы и шеи являются плоскоклеточными карциномами, но все гистотипы нейроэндокринных карцином [85] относятся к заболеваниям с плохим исходом, каким бы ни был их ВПЧ-статус.

Обширные молекулярно-генетические исследования, проведенные на первичных и метастатических опухолях ПКГШ, выявили ряд молекулярных различий между ВПЧ-положительными (ВПЧ+) и ВПЧ-отрицательными опухолями (ВПЧ-) [7] (рис. 2).

Основные молекулярные различия между ВПЧ+ и ВПЧ- ПКГШ были выявлены в результате исследований p53, pRB и p16, которые служат прямыми клеточными мишенями вирусных онкобелков, E6 и E7 ВПЧ высокого риска [86, 87]. Для ВПЧ+ опухолей характерно наличие функционально активного гена *p53* дикого типа, тогда как ВПЧ- опухоли неизменно несут инактивирующие мутации *p53*. При этом E7-опосредованная деградация pRb связана с сопутствующей сверхэкспрессией ингибитора клеточного цикла INK4A в ВПЧ-положительных опухолях [87]. p16^{INK4A} показал прогностическую ценность в клинических исследованиях [88, 89], и впоследствии был признан в качестве суррогатного маркера трансформирующей ВПЧ-инфекции.

Значительные хромосомные нарушения в области 3q и 7q [90] обнаруживаются во всех ПКГШ. Однако ВПЧ+ тонзиллярные опухоли несут амплификацию ДНК в области 3q (72%) при отсутствии каких-либо изменений в локусе 7q, в то время как ВПЧ- опухоли содержат специфическую амплификацию локусов 3q (40%) и 7q (40%) в значительном числе случаев.

В общем, ВПЧ-положительные опухоли характеризуются более низкой частотой мутаций (2,28 мутаций на Mb), чем в ВПЧ-отрицательные опухоли (4,83 на Mb) [91]. ВПЧ-положительные опухоли характеризуются высокой частотой мутаций в генах *PTEN*, *TRAF3* (фактора 3, ассоциированного с рецептором TNF), активирующими мутациями и амплификацией гена *PIK3CA*, в то время как ВПЧ-негативные случаи характеризуются высокой частотой мутаций в генах супрессорах опухолевого роста (*TP53*, *CDKN2A* и др.). В целом, исследования показывают, что ВПЧ-положительные ПКГШ характеризуются низкой мутационной

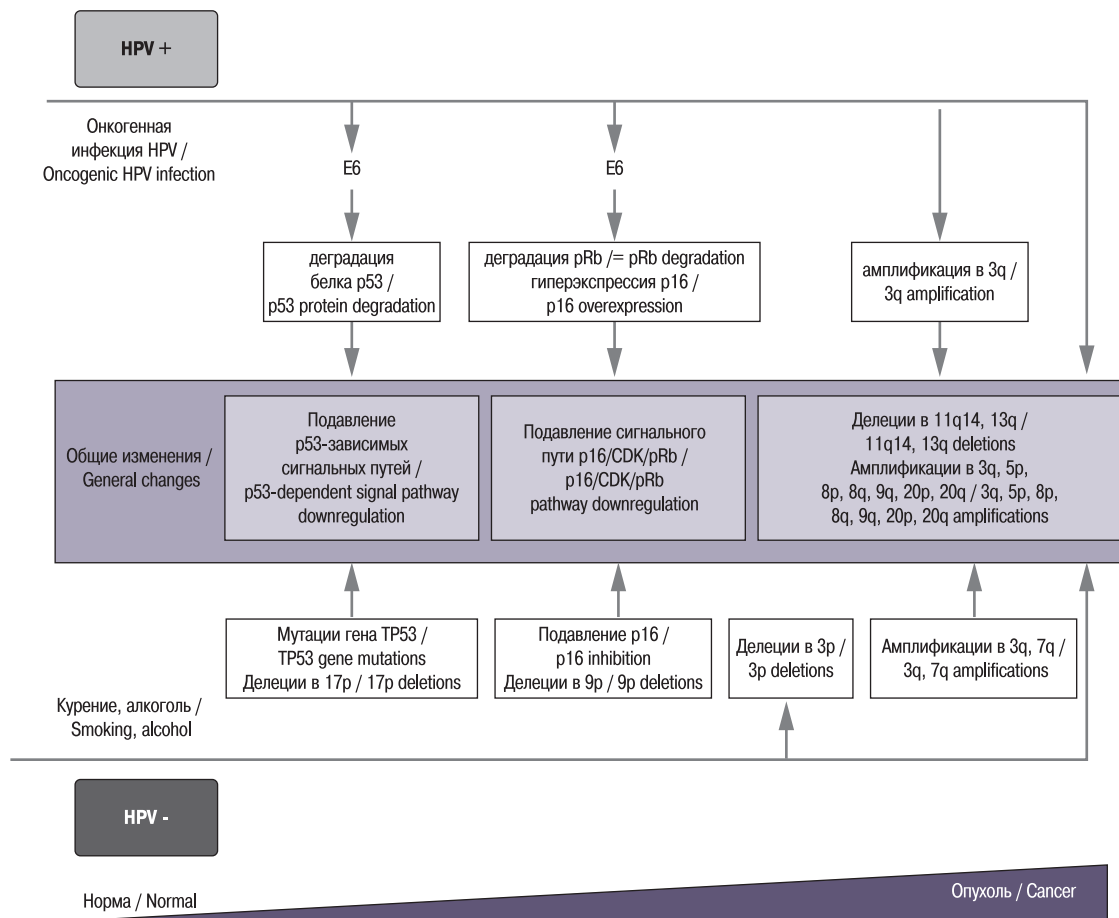


Рис. 2. Молекулярные характеристики ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных ПКГШ

Fig. 2. Molecular characteristics of HPV-positive and HPV-negative HNSCC

нагрузкой, высоким пролиферативным индексом, целостностью p53 и частым изменением пути PTEN/PIK3CA.

Факторы риска развития ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи

К наиболее распространенным факторам риска развития ПКГШ относятся употребление табачных изделий, алкоголя и инфицирование ВПЧ [36, 92]. Курение табака увеличивает риск развития ПКГШ в 5–25 раз с четкой дозовой зависимостью между продолжительностью и числом употребляемых сигарет и заболеваемостью раком [93, 94]. Аналогичным образом, бездымный табак увеличивает риск развития рака ПКГШ, особенно в полости рта и ротоглотке, как минимум, в 2–4 раза [95, 96]. Алкоголь независимо удваивает риск развития ПКГШ, а одновременное употребление с табаком, как полагают, имеет синергетический эффект [93]. ВПЧ-инфекция высокого риска, включая генотипы ВПЧ16/18/31/33, все чаще становится причиной карцином ротоглотки, на долю которых приходится более 70% новых случаев ПКГШ в Северной Америке и Европе [97, 98].

Основными факторами риска развития ВПЧ-ассоциированных поражений головы и шеи у взрослых связан с числом половых партнеров в течение жизни и практикой орально-генитального секса. Для ювенильной манифестации вирус-ассоциированных поражений основным фактором риска является наличие

ВПЧ-инфекции у матери во время беременности и родов [99]. При этом у детей возможны различные способы инфицирования от матери к ребенку: трансплацентарно, во время родов за счет аспирации цервикального и вагинального содержимого, через слюну или грудное молоко и т.д., посредством передачи вируса воздушно-капельным или контактным путем.

Другие факторы риска, не зависящие от табака, алкоголя и ВПЧ, также оказались важными в глобальном масштабе. Пациенты с хронической инфекцией гепатита С и/или хронической ВИЧ-инфекцией и связанным с ними иммунодефицитом подвержены повышенному риску развития ПКГШ и могут иметь худший прогноз течения заболевания [100–103]. У пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у тех, кто перенес трансплантацию органов, заболеваемость ПКГШ увеличивается в 3 раза [104, 105]. Наконец, различные генетические полиморфизмы способствуют предрасположенности и канцерогенезу ПКГШ и, вероятно, взаимодействуют с другими факторами риска [106].

Эпидемиология ВПЧ-ассоциированных ЗНО головы и шеи

Как упоминалось ранее, ПКГШ является седьмым по распространенности раком во всем мире с ежегодной регистрацией более 887 659 новых случаев заболевания и более 453 307 смертей [1]. Частота заболеваемости ПКГШ зависит от анато-

мической области головы и шеи и географического региона, в целом, за последние десятилетия заболеваемость для всех ПКГШ выросла на 36,5% [1, 92]. Исследования, посвященные выявлению клинически-значимой ВПЧ-инфекции, указывают на то, что распространенность ВПЧ в период с 1980-х по 2000 г. при раке ротоглотки составляла 40,5%, а после 2005 г. увеличилась до 72,2% [107].

Исследование пациентов из регистра SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER; <https://seer.cancer.gov/>) показало, что частота ПКГШ, связанного с ВПЧ, увеличивалась на 2,5% в год в период с 2002 по 2012 г. [108]. В этом исследовании также показано, что распространенность опухолей, связанных с ВПЧ, увеличилась с 16,3% в 1984–1989 гг. до 72,7% в 2000–2004 гг. При этом взвешенный показатель прироста ВПЧ-положительных ПКГШ составил 225% с 1988 по 2004 г. с учетом изменения численности населения [109]. В исследовании Национальной базы данных по раку (NCDB) пациентов с диагнозом рака ротоглотки (в период с 2010 по 2013 г.) 65% случаев были зарегистрированы как ВПЧ-положительные в отличие от рака, связанного с табаком и алкоголем, большая доля пациентов с ВПЧ-положительными раком имеет более высокий социально-экономический статус [110].

В РФ в период с 2007 по 2016 г. было зарегистрировано 175 836 случаев ЗНО головы и шеи среди мужского населения (в среднем 17 583,6 случая ежегодно) и 35 349 случаев ЗНО головы и шеи среди женского населения (в среднем 3534,9 случая ежегодно). Из них порядка 25% могли быть обусловлены ВПЧ [48]. «Грубый» показатель заболеваемости ЗНО головы и шеи в 2016 г. в РФ среди мужского населения составил 27,8 на 100 тыс. мужчин (среднегодовой темп прироста – +0,8%), среди женского населения – 5,2 на 100 тыс. женщин (среднегодовой темп прироста – +2,1%) [111]. При этом динамика показателей заболеваемости населения России в 2011–2021 гг. для ЗНО полости рта и глотки составил 24,3 и 26,7% соответственно [112].

Вакцинация против ВПЧ и профилактика рака головы и шеи

Одним из ведущих способов борьбы со ЗНО, ассоциированными с ВПЧ, является первичная профилактика – вакцинация против вирусной инфекции.

После лицензирования FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2006 г. четырехвалентной вакцины для профилактики заболеваний, вызванных ВПЧ6, 11, 16 и 18 типов, в многочисленных исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность этой вакцины против аногенитальных поражений, ассоциированных с вакцинными типами ВПЧ у женщин [113] и мужчин [114], а также против рака шейки матки [115]. В инструкции по применению четырехвалентной вакцины нет показания профилактики ПКГШ и рецидивирующего папилломатоза [116].

В 2014 г. получила одобрение девятивалентная вакцина, которая охватывает дополнительно пять типов ВПЧ (ВПЧ31, 33, 45, 52 и 58). В июне 2020 г. FDA одобрило расширенные показания к применению рекомбинантной девятивалентной вакцины против ВПЧ для профилактики рака ротоглотки и других новообразований головы и шеи [117]. Показания к применению для профилактики рака ротоглотки и других опухолей головы и шеи были одобрены в рамках ускоренной процедуры утвер-

ждения на основании эффективности девятивалентной вакцины для профилактики аногенитальных заболеваний, связанных с ВПЧ. Вакцина показана женщинам и мужчинам в возрасте от 9 до 45 лет. Девятивалентная вакцина не зарегистрирована на территории Российской Федерации.

ВОЗ считает, что вакцины против ВПЧ текущего поколения (ВПЧ16/18) обладают потенциалом для предотвращения более 90% ВПЧ-положительного рака ротоглотки [116].

Заключение

Эпидемиологическая эффективность ВПЧ-вакцин в снижении заболеваемости и смертности от рака головы и шеи, связанного с ВПЧ, должна наблюдаться в долгосрочной перспективе. Поэтому необходимы дальнейшие исследования и мероприятия по увеличению охвата населения профилактическими прививками от ВПЧ, чтобы сдерживать неуклонный рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированными ЗНО, в т.ч. головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.*
2. Hashim D., Genden E., Posner M., et al. *Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. Ann. Oncol. 2019;30(5):744–56. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz084>.*
3. Sabatini M.E.S. Chiocca, *Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. Br. J. Cancer. 2020; 122(3): 306–314. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0602-7>.*
4. Kato M.G., C.H. Baek, Chaturvedi P., et al., *Update on oral and oropharyngeal cancer staging - International perspectives. W. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 2020;6(1):66–75. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2019.06.001>.*
5. Paderno A., Morello R., Piazza C. *Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 2018;38(3):175–80. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1932>.*
6. Gotz C., Bischof C., Wolff A.K.D., et al. *Detection of HPV infection in head and neck cancers: Promise and pitfalls in the last ten years: A meta-analysis. Mol. Clin. Oncol. 2019;10(1):17–28. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1749>.*
7. Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. *The molecular landscape of head and neck cancer. Nat. Rev. Cancer. 2018;18(5):269–82. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.11>.*
8. Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B. *Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. Laryngoscope. 1987;97(6):678–85. <https://doi.org/10.1288/00005537-198706000-00005>.*
9. Torrente M.C., Rodrigo J.P., Haigentz M., et al. *Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. Head Neck. 2011;33(4):581–6. <https://doi.org/10.1002/hed.21421>.*
10. Gama R.R., Carvalho A.L., Longatto Filho A., et al. *Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2016;126(4):885–93. <https://doi.org/10.1002/lary.25738>.*
11. McDermott J.D., Bowles D.W. *Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. Curr. Treat. Option. Oncol. 2019;20(5):43. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0650-5>.*
12. Charfi L., Jouffroy T., de Cremoux P., et al., *Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome. Cancer Lett. 2008;260(1–2):72–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.028>.*

13. zur Hausen H., Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1977;78:1–30. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66800-5_1.
14. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N., et al., Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J. Natl. Cancer Inst.* 1995;87(11):796–802. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.11.796>.
15. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(6):518–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641>.
16. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B., 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):709–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709>.
17. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z. et al., Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>.
18. Van Doorslaer K., Li Z., Xirasagar S., et al., The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic. Acids Res.* 2017;45(D1):D499–506. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw879>.
19. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U. zur Hausen, Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.
20. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C. Murakami, Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015;25(Suppl. 1):2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>.
21. Moody C.A., Laimins L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat. Rev. Cancer.* 2010;10(8):550–60. <https://doi.org/10.1038/nrc2886>.
22. McBride A., Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog.* 2017;13(4):e1006211. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006211>.
23. Vinokurova S.M. von Knebel Doeberitz. Differential methylation of the HPV16 upstream regulatory region during epithelial differentiation and neoplastic transformation. *PLoS One.* 2011;6(9):e24451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024451>.
24. Reuschenbach M., Huebbers C.U., Prigge E.S., et al. Methylation status of HPV16 E2-binding sites classifies subtypes of HPV-associated oropharyngeal cancers. *Cancer.* 2015;121(12):1966–76. <https://doi.org/10.1002/ncr.29315>.
25. Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I., et al., Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008;68(1):307–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2754>.
26. Wentzensen N., Ridder R., Klaes R., et al., Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. *Oncogene.* 2002;21(3):419–26. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205104>.
27. Olthof N.C., Speel E.J., Kolligs J. et al. Comprehensive analysis of HPV16 integration in OSCC reveals no significant impact of physical status on viral oncogene and virally disrupted human gene expression. *PLoS One.* 2014;9(2):e88718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088718>.
28. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015;517(7536):576–82. <https://doi.org/10.1038/nature14129>.
29. Scheffner M., Werness B.A., Huibregtse J.M., et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell.* 1990;63(6):1129–36. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90409-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90409-8).
30. Patel D., Huang S.M., Baglia L.A., McCance D.J. The E6 protein of human papillomavirus type 16 binds to and inhibits co-activation by CBP and p300. *EMBO J.* 1999;18(18):5061–72. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.18.5061>.
31. Zimmermann H., Degenkolbe R., Bernard H.U., O'Connor M.J. The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein can down-regulate p53 activity by targeting the transcriptional coactivator CBP/p300. *J. Virol.* 1999;73(8):6209–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.8.6209-6219.1999>.
32. Lechner M.S.L.A. Laimins, Inhibition of p53 DNA binding by human papillomavirus E6 proteins. *J. Virol.* 1994;68(7):4262–73. <https://doi.org/10.1128/JVI.68.7.4262-4273.1994>.
33. Munger K., Werness B.A., Dyson N., et al., Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J.* 1989;8(13):4099–105. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1989.tb08594.x>.
34. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
35. Shield K.D., Ferlay J., Jemal A., et al., The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(1):51–64. <https://doi.org/10.3322/caac.21384>.
36. Sankaranarayanan R., Masuyer E., Swaminathan R., et al. Whelan, Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4779–86.
37. Shangina O., Brennan P., Szeszenia-Dabrowska N., et al., Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(4):367–75. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj208>.
38. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed. Dent. J. Suppl.* 2005;(179):1–66.
39. Louvanto K., Roger M., Faucher M.C., et al., HLA-G and vertical mother-to-child transmission of human papillomavirus infection. *Hum. Immunol.* 2018;79(6):471–6. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.03.002>.
40. Young L.S., Dawson C.W., Clark D., et al., Epstein-Barr virus gene expression in nasopharyngeal carcinoma. *J. Gen. Virol.* 1988;69(Pt. 5):1051–65. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-69-5-1051>.
41. Niedobitek G., Agathangelou A., Nicholls J.M. Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma: viral gene expression, tumour cell phenotype, and the role of the lymphoid stroma. *Semin. Cancer Biol.* 1996;7(4):165–74. <https://doi.org/10.1006/scbi.1996.0023>.
42. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M., et al., Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95(23):1772–83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg107>.
43. Herrero R. Chapter 7: Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2003;(31):47–51. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003482>.
44. Shah A., Malik A., Garg A., et al., Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad. Med. J.* 2017;93(1105):704–9. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134603>.
45. Aggarwal N., Yadav J., Thakur K., et al., Human Papillomavirus Infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Transcriptional Triggers and Changed Disease Patterns. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:537650. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.537650>.
46. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P., Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005;14(2):467–75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>.
47. Syrjanen S., Rautava J., Syrjanen K. HPV in Head and Neck Cancer—30 Years of History. *Recent Results Cancer Res.* 2017;206:3–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_1.

48. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017;141(4):664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.
49. Lawson W., Schlecht N.F., Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):49–59. <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0048-3>.
50. Mehrad M., Stelow E.B., Bishop J.A., et al. Transcriptionally Active HPV and Targetable EGFR Mutations in Sinonasal Inverted Papilloma: An Association Between Low-risk HPV, Condylomatous Morphology, and Cancer Risk? *Am. J. Surg. Pathol*. 2020;44(3):340–6. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001411>.
51. Scheel A., Lin G.C., McHugh J.B., et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int. Forum. Allergy Rhinol*. 2015;5(8):701–7. <https://doi.org/10.1002/alr.21524>.
52. Tendron A., Classe M., Casiraghi O., et al. Prognostic Analysis of HPV Status in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8). <https://doi.org/10.3390/cancers14081874>.
53. Zhu C., Ling Y., Dong C., et al. The relationship between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus: a meta-analysis of a Chinese population (1994–2011). *PLoS One*. 2012;7(5):e36294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036294>.
54. Oliveira A.C., Cavalcanti de Lima I.C., Frez Marques V.M., et al. Human papillomavirus prevalence in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in South America: A systematic review and meta-analysis. *Oncol. Rev*. 2022;16(1):552. <https://doi.org/10.4081/oncol.2022.552>.
55. Miller C.S., Johnstone B.M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982–1997. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2001;91(6):622–35. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.115392>.
56. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., et al. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC. Cancer*. 2018;18(1):1005. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4890-8>.
57. Anantharaman D., Abedi-Ardekani B., Beachler D.C., et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int. J. Cancer*. 2017;140(9):1968–75. <https://doi.org/10.1002/ijc.30608>.
58. Haegglblom L., Ramqvist T., Tommasino M., et al. Time to change perspectives on HPV in laryngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res*. 2017;4:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.05.002>.
59. Herfs M., Yamamoto Y., Laury A., et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2012;109(26): 10516–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202684109>.
60. Gelwan E., Malm I.J., Khararjian A., et al. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma From an Oncologic HPV Perspective. *Am. J. Surg. Pathol*. 2017;41(12):1722–8. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000929>.
61. Shi J., Wang L., Yao N., et al. The effect of HPV DNA and p16 status on the prognosis of patients with hypopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):658. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09769-w>.
62. Castellsague X., Alemany L., Quer M., et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J. Natl. Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv403>.
63. de Cremoux P., de la Rochefordiere A., Savignoni A., et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype. *Int. J. Cancer*. 2009;124(4):778–82. <https://doi.org/10.1002/ijc.24075>.
64. Chang Sing Pang K.J.W., Mur T., Collins L., et al. Human Papillomavirus in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1). <https://doi.org/10.3390/cancers13010045>.
65. Sritippho T., Chotjumlong P., Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015;16(15):6193–200. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6193>.
66. Huang K., Ni G., Ma B., et al. Importance of human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas of the tongue in Guangdong Province, China. *J. Int. Med. Res*. 2020;48(1):300060519897187. <https://doi.org/10.1177/0300060519897187>.
67. Li X., Gao L., Li H., et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis*. 2013;207(3):479–88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis698>.
68. Gupta S., Kong W., Peng et al. 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(9):2159–65. <https://doi.org/10.1002/ijc.24533>.
69. Tokuzen N., Nakashiro K.I., Tojo S., et al. Human papillomavirus-16 infection and p16 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Lett*. 2021;22(1):528. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12789>.
70. Lechner M., Liu J., Masterson L., et al. T.R. Fenton, HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2022;19(5):306–27. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00603-7>.
71. Rivera C., Essentials of oral cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(9): 11884–94.
72. Eittinger K.S., Ganry L., Fernandes R.P. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am*. 2019;31(1):13–29. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>.
73. Zhang H., Zhang Y., Zhao H., et al. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China. *Biochem. Res. Int*. 2016;2016:7498706. <https://doi.org/10.1155/2016/7498706>.
74. Almadori G., Bussu F., Cadoni G., et al. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *Eur. J. Cancer*. 2005;41(5):683–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.031>.
75. Seedat R.Y., Dikkers F.G. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virology*. 2022;17(5):265–8. <https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0278>.
76. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet. Gynecol*. 2003;101(4):645–52. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03081-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03081-8).
77. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2004;130(6):711–6. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.6.711>.
78. Wiatrak B.J., Wiatrak D.W., Broker T.R., Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114(11 Pt. 2 Suppl 104):1–23. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f>.
79. Buchinsky F.J., Donjack J., Derkay C.S., et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2008;3(5):e2263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002263>.
80. Buchinsky F.J., Valentino W.L., Ruszkay N., et al. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216697>.
81. Dedo H.H., Yu K.C. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1639–44. <https://doi.org/10.1097/00005537-200109000-00028>.

82. Gerein V., Rastorguev E., Gerein J., et al. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005;132(3):392–4. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.035>.
83. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
84. O'Rorke M.A., Ellison M.V., Murray L.J., et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012;48(12):1191–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.06.019>.
85. Westra W.H., Human Papillomavirus-Related Neuroendocrine Carcinomas of the Head and Neck. *Head Neck Pathol.* 2018;12(1):9–12. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0886-6>.
86. van Houten V.M., Snijders P.J., van den Brekel M.W., et al. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer.* 2001;93(2):232–5. <https://doi.org/10.1002/ijc.1313>.
87. Hafkamp H.C., Speel E.J., Haesevoets A., et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5–8. *Int. J. Cancer.* 2003;107(3):394–400. <https://doi.org/10.1002/ijc.11389>.
88. Licitra L., Perrone F., Bossi P., et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(36):5630–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.6136>.
89. Chung C.H., Guthrie V.B., Masica D.L., et al. Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann. Oncol.* 2015;26(6):1216–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv109>.
90. Dahlgren L., Mellin H., Wangsa D., et al. Comparative genomic hybridization analysis of tonsillar cancer reveals a different pattern of genomic imbalances in human papillomavirus-positive and -negative tumors. *Int. J. Cancer.* 2003;107(2):244–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.11371>.
91. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157–60. <https://doi.org/10.1126/science.1208130>.
92. Pezzuto F., Buonaguro L., Caponigro F., et al. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncol.* 2015;89(3):125–36. <https://doi.org/10.1159/000381717>.
93. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(10):777–89. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>.
94. Wyss A., Hashibe M., Chuang S.C., et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2013;178(5):679–90. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt029>.
95. Zhou J., Michaud D.S., Langevin S.M., et al. Smokeless tobacco and risk of head and neck cancer: evidence from a case-control study in New England. *Int. J. Cancer.* 2013;132(8):1911–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.27839>.
96. Wyss A.B., Hashibe M., Lee Y.A., et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 2016;184(10):703–716. <https://doi.org/10.1093/aje/kww075>.
97. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J., et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet. Oncol.* 2016;17(4):440–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4).
98. Vokes E.E., Agrawal N., T.Y. Seiwert, HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(12): djv344. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv344>.
99. Gillison M.L., L. Alemany, Snijders P.J., et al., Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 5):F34–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.070>.
100. Economides M.P., Amit M., Mahale P.S., et al. Impact of chronic hepatitis C virus infection on the survival of patients with oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2018;124(5):960–5. <https://doi.org/10.1002/cncr.31146>.
101. Mahale P., Sturgis E.M., Twardy D.J., et al. Torres, Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(8). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw035>.
102. D'Souza G., Carey T.E., William W.N., et al. Epidemiology of head and neck squamous cell cancer among HIV-infected patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014;65(5):603–10. <https://doi.org/10.1097/QAI.000000000000083>.
103. Liu Q., Yan L., Xu C., et al. Increased incidence of head and neck cancer in liver transplant recipients: a meta-analysis. *BMC. Cancer.* 2014;14:776. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-776>.
104. Rabinovics N., Mizrachi A., Hadar T., et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck.* 2014;36(2):181–6. <https://doi.org/10.1002/hed.23283>.
105. Vigneswaran N.M.D. Williams, Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2014;26(2):123–41. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.01.001>.
106. Vukovic V., Stojanovic J., Vecchioni A., et al. Systematic Review and Meta-analysis of SNPs from Genome-Wide Association Studies of Head and Neck Cancer. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018;159(4):615–24. <https://doi.org/10.1177/0194599818792262>.
107. Mehanna H., Beech T., Nicholson T., et al. 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(5):747–55. <https://doi.org/10.1002/hed.22015>.
108. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017;75(12):2562–72. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.008>.
109. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(32):4294–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
110. Liederbach E., Kyrillos A., Wang C.H., et al. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2017;140(3):504–12. <https://doi.org/10.1002/ijc.30442>.
111. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *J. Modern Oncol.* 2019;21(1):45–50. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>.
112. Под ред. А.Д. Каприна, В.В.Старинского, А.О. Шахзадовой, Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (Заболееваемость и смертность).
113. Kjaer S.K., Nygard M., Sundstrom K., et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic

- countries. *EClinicalMed*. 2020;23:100401. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401>.
114. Goldstone S.E., Giuliano A.R., Palefsky J.M., et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet. Infect. Dis*. 2022;22(3):413–425. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00327-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00327-3).
115. Lei J., Ploner A., Elfstrom K.M., et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2020;383(14):1340–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>.
116. Инструкция по медицинскому применению вакцины против вируса папилломы человека квадριвалентной рекомбинантной. Регистрационный номер ЛС-002293.
117. Diana G., Corica C. Human Papilloma Virus vaccine and prevention of head and neck cancer, what is the current evidence? *Oral Oncol*. 2021;115:105168. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105168>.

Поступила 01.02.23

Получены положительные рецензии 20.02.23

Принята в печать 25.02.23

Received 01.02.23

Positive reviews received 20.02.23

Accepted 25.02.23

Вклад авторов: С.В. Винокурова — разработка концепции статьи, написание текста статьи. А.Н. Катаргин — написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

Contribution of the authors: S.V. Vinokurova — development of the concept of the article, writing the text of the article. A.N. Katargin — writing the text of the article, preparation of illustrative material.

Информация об авторах:

Винокурова Светлана Владимировна — к.биол.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии вирусов НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, строение 15; e-mail: s.vinokurova@ronc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>.

Катаргин Алексей Николаевич — к.биол.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии вирусов НИИ канцерогенеза ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ; Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, строение 15; e-mail: akatar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0671>.

Information about the authors:

Svetlana V. Vinokurova — Candidate of Biological Sciences, Head of Viral Molecular Biology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. Address: 115478 Moscow, 24 Kashirskoe Shosse; e-mail: s.vinokurova@ronc.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>.

Alexey N. Katargin — Candidate of Biological Sciences, Research Scientist, Viral Molecular Biology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia. Address: 115478 Moscow, 24 Kashirskoe Shosse; e-mail: akatar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0671>