

Научная статья

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**Е.Н. Белякова**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Во всем мире отмечается рост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями головы и шеи. За последние два десятилетия с момента появления вируса папилломы человека (ВПЧ) на этиологии рака головы и шеи накопилось еще больше знаний. По оценкам специалистов, во всем мире ежегодно около 52 тысячи новых случаев рака головы и шеи связаны с вирусом папилломы человека, в том числе 30 % рака ротоглотки, 2,1 % рака полости рта и 2,3 % рака гортани.

Определены основные клинико-эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Выполнено ретроспективное исследование, основанное на анализе анамнестических данных пациентов. В результате выявлено, что наиболее часто у пациентов с раком полости рта и раком глотки обнаруживали ВПЧ 16-го типа – в 75,7 % случаев (56,7–89,1 %), а среди пациентов с раком гортани – в 25 % случаев (4,7–63,2 %). В качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи продемонстрирована роль курения табака – $OR = 2,07$ (1,07–4,02), курения кальяна – $OR = 3,06$ (1,06–8,80), наличия стоматологического протеза – $OR = 7,32$ (2,77–19,31), наследственности – $OR = 7,38$ (3,07–17,76), «плохого» стоматологического статуса – $OR = 33,54$ (15,01–74,95), положительного ВПЧ-статуса в анамнезе – $OR = 7,31$ (2,77–19,31), наличия половых партнеров на протяжении жизни пяти и более – $OR = 4,95$ (2,47–9,93).

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ играют существенную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи. Результаты выполненного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска с целью снижения роста заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

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

Заболеваемость раком головы и шеи в мире продолжает расти. По оценкам в 2018 г. в разных странах было зарегистрировано 705,78 тысячи новых случаев заболеваний и 358,144 тысячи смертей от рака головы и шеи [1]. Ежегодно около 52 тысяч таких случаев связаны с ВПЧ, в том числе 30,0 % рака ротоглотки, 2,1 % рака полости рта и 2,3 % рака гортани.

Основные факторы риска развития рака головы и шеи: курение табака и употребление алкоголя, воздействие окружающей среды и ультрафиолетового излучения, а также различные инфекции, в частности вызываемые вирусом папилломы человека. Перечисленные факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи являются достоверными [2]. Традиционными из них считаются курение табака и употребление алкоголя. Ре-

зультаты исследования показывают, что среди тех, кто выкуривает более двух пачек сигарет и употребляет более четырех стандартных доз алкоголя в день, риск возникновения орофарингеальной плоскоклеточной карциномы увеличивается более чем в 35 раз [3]. По имеющимся данным алкоголь вызывает 26,4 % рака полости рта, 30,5 % – глотки, 21,6 % – гортани и 16,9 % – пищевода [4]. Обобщение эпидемиологических данных показывает, что риск возникновения рака полости рта, глотки и гортани при ежедневном употреблении алкоголя составляет 30 % [5].

Тем не менее в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи.

© Белякова Е.Н., 2022

Белякова Екатерина Николаевна – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана (e-mail: belyakova_e_n@student.sechenov.ru; тел.: 8 (977) 642-65-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>).

Причем данная патология чаще наблюдается среди молодых людей, а также у некурящих и не злоупотребляющих алкоголем пациентов. Точные сведения о распространенности ВПЧ-инфекции отсутствуют, так как официально регистрируются лишь некоторые из ее клинических проявлений, а имеющиеся сведения основаны на результатах выборочных исследований и расчетных показателях. В нескольких исследованиях сообщалось, что ВПЧ-инфекции обуславливают от 3 до 85 % случаев плоскоклеточного рака гортани [6].

Другой важной темой является связь статуса ВПЧ с клиническими и эпидемиологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Обзор литературы показывает, что ВПЧ-положительный статус может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [7], более молодым возрастом пациентов, высшим образованием, курением марихуаны [8], низким уровнем употребления табака и алкоголя [9]. При этом заболеваемость ВПЧ-положительным раком ротоглотки по сравнению с другими видами рака полости рта непропорционально велика среди мужчин [10].

ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный рак головы и шеи чаще поражает людей моложе 60 лет, но наблюдаются региональные различия. Например, в исследовании М.Н. Stenmark [11] с 2000 по 2009 г. у пациентов с данной патологией не было обнаружено значительной разницы в возрасте в зависимости от статуса инфицирования ВПЧ. Больные ВПЧ-положительным раком головы и шеи зачастую имеют более высокий социально-демографический и социально-экономический статус (более высокий уровень образования, должностного положения и дохода) по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентами [12]. Этим заболеванием чаще страдают мужчины, особенно в США (коэффициент соотношения мужчин и женщин – 1,5), в то время как этот коэффициент для Азии и некоторых европейских стран составляет всего 0,7 [13]. Предполагается, что это связано с более высокой степенью передачи инфекций ВПЧ во время орально-генитального полового контакта с несколькими половыми партнерами [13].

В 2020 г. 107 стран включили ВПЧ-вакцинацию в национальные программы иммунизации. Из них 42 страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, и в четырех странах, в том числе в России, она входит в ряд региональных календарей профилактических прививок [3]. Вакцинация против ВПЧ имеет большие перспективы в плане снижения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

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

Задача исследования – определить основные факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы

и шеи на основе анализа персональных анамнестических сведений и результатов выявления ВПЧ среди обследованных.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование, основанное на анализе медицинских карт (форма 003/у) пациентов онкологического и травматолого-ортопедического отделений университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета. В исследовании приняли участие 295 пациентов с установленным диагнозом злокачественных образований (ЗНО) головы и шеи, кодирующихся 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 были включены 200 условно здоровых пациентов травматолого-ортопедического отделения без ЗНО головы и шеи.

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

С помощью телефонного опроса собраны данные о статусе курения каждого участника исследования, в том числе курения каальяна, о частоте потребления алкогольных напитков разной крепости, о стоматологическом статусе и о количестве половых партнеров на протяжении жизни. При этом если участник опроса в прошлом на какое-то время отказывался от курения, эти годы исключались из итогового результата.

Частота потребления алкогольных напитков разной крепости указывалась с расчетом количества раз в день. Согласно рекомендациям ВОЗ, одна стандартная доза алкоголя содержит 20 г этанола [14]. Определение уровня потребления алкоголя путем пересчета на стандартные порции в день основано на данных Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019 [15] и European Medicines Agency (EMA), 2010 [16]. Умеренным потреблением считается потребление максимум двух 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 шесть стандартных доз и более или более 60 г чистого спирта в день.

Чтобы проанализировать стоматологическое здоровье пациентов, им были заданы вопросы, касающиеся самооценки состояния зубов и десен, наличия съемных протезов и частоты посещения врача-стоматолога [17].

Расчет 95%-ных 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.

Результаты и их обсуждение. Сводные данные о включенных в исследование пациентах представлены в табл. 1.

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

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

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

Среди курящих пациентов с онкологией 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 %). Доля женщин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи не зависела от их стажа курения и составила 33,3 % (ДИ: 9,4–70,8 %) в каждой группе.

По количеству выкуриваемых сигарет в день пациенты-мужчины распределились следующим образом: 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 – у 13,3 % (ДИ: 4,3–31,9 %). Среди пациенток-женщин число сигарет, выкуриваемых в день, составило от 5 до 10 – у 66,7 % (ДИ: 29,2–90,6 %), от 11 до 20 – у 33,3 % (ДИ: 9,4–70,8 %).

Пассивное курение. Анализ результатов сравнения пассивного курения с данными контрольной группы 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 данной патологией 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 %). Все заболевшие ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи женщины подвергались воздействию пассивного курения в течение 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).

Доля мужчин, курящих кальян и заболевших таким видом рака, составила 14,0 % (ДИ: 6,8–25,1 %), а доля женщин – 5,3 % (ДИ: 1,3–17,6 %).

Употребление алкоголя. Результаты сравнения частоты употребления алкоголя пациентами с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи и участниками контрольной группы свидетельствуют об отсутствии достоверной статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием онкозаболевания: $OR = 1,85$ (ДИ: 0,86–3,97).

Среди онкологических пациентов основной группы доля умеренно потребляющих алкоголь составляет 33,3 % (ДИ: 17,3–53,5 %). Рискованное потребление алкоголя зафиксировано у 55,6 % (ДИ: 35,7–74,0 %) заболевших ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, а «тяжелое» потребление алкоголя – у 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 %). Крепкие спиртные напитки (водку, коньяк, самогон) выбирали 32,3 % (ДИ: 19,2–48,0 %) участников исследования, а пиво – 29,0 % (ДИ: 16,7–44,6 %).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в анализ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество участников, абс.	295	200
Пол:		
– мужчины	192	61
– женщины	103	139
Средний возраст, лет	58,4	58,4
Обследовано на ВПЧ, абс.	100	21
Результат тестирования, %:		
– положительный	62,0 (ДИ: 52,8–70,6)	0
– отрицательный	38,0 (ДИ: 29,4–47,2)	100

Влияние потенциальных факторов риска (ФР) на возникновение ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи (РГШ) и доля пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным РГШ, имеющих потенциальный ФР в анамнезе

Фактор риска	Отношение шансов (95 % ДИ)	Доля пациентов с ВПЧ-ассоциированным РГШ и ФР, %
Курение табака	2,07 (1,07–4,02)	29,0
Пассивное курение	1,95 (0,95–4,03)	22,6
Курение кальяна	3,06 (1,06–8,80)	11,3
Употребление алкоголя	1,85 (0,86–3,97)	19,3
Тонзилэктомия	0,63 (0,18–2,24)	4,8
Наличие стоматологического протеза	7,32 (2,77–19,31)	20,9
Наследственность	7,38 (3,07–17,76)	25,8
«Плохой» стоматологический статус	33,54 (15,01–74,95)	66,1
Положительный ВПЧ-статус в анамнезе	7,31 (2,77–19,31)	20,9
Более пяти половых партнеров	4,95 (2,47–9,93)	35,5

Тонзилэктомия. Результаты сравнения анамнеза жизни участников основной и контрольной групп свидетельствуют об отсутствии статистической значимости связи между проведением тонзилэктомии и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи: $OR = 0,63$ (ДИ: 0,18–2,24).

Пациенты с таким видом рака ранее делали тонзилэктомию в 4,8 % (ДИ: 1,8–11,2 %) случаев и не прибегали к хирургическому вмешательству – 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: $OR = 7,32$ (ДИ: 2,77–19,31).

Доля пациентов с данной патологией, имеющих стоматологический протез, составляет 21,0 % (ДИ: 12,9–31,4 %), а без стоматологического протеза – 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: $OR = 7,38$ (ДИ: 3,1–17,8).

Заболевшие участники опроса имеют отягощенную наследственность в 25,8 % (ДИ: 16,9–36,7 %) случаев, а доля пациентов с неотягощенной наследственностью – 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: $OR = 33,5$ (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 них заболеваемость 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 %) онкобольных.

«Плохое» состояние полости рта отметили у себя 47,8 % (ДИ: 42,3–53,3 %) участников опроса, 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-статуса в анамнезе и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой: $OR = 7,3$ (ДИ: 2,8–19,3).

15,9 % (ДИ: 12,2–20,2 %) пациентов основной группы сообщили о наличии в анамнезе вирусных бородавок различной локализации, из них у 27,7 % (ДИ: 17,3–40,3 %) была диагностирована онкология.

Количество половых партнеров на протяжении жизни. Исследование показало, что зависимость между наличием пяти половых партнеров и более 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 %) опрошенных, из них 30,0 % (ДИ: 18,6–43,9 %) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи. 2–4 половых партнеров в течение жизни указали 56,6 % (ДИ: 51,1–62,0 %) участников основной группы, из которых онкобольными являются 16,8 % (ДИ: 11,9–22,6 %). Пять половых партнеров и более назвали 29,8 % (ДИ: 25,0–35,1 %) пациентов, из которых 25,0 % (ДИ: 17,3–34,1 %) с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

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

В табл. 2 представлены сводные данные о влиянии потенциальных факторов риска на возникновение онкозаболевания в основной группе, а также доля

пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих фактор риска в анамнезе.

Согласно литературным данным, ВПЧ является причиной до 44 % случаев рака полости рта, до 86 % – рака ротоглотки, до 36 % – рака гортани. Столь большой разброс данных (от нуля до указанных значений) может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [18]. В одном из недавних исследований установлено, что ВПЧ 16-го типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2 %) в зависимости от локализации рака. Так 83,0 % ВПЧ 16-го типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8 % – в полости рта и 50,8 % – в гортани [19].

Курение табака International Agency for Research on Cancer (IARC) относит к достоверному фактору риска развития рака [2]. Риск возникновения рака носоглотки на 59 % выше среди курильщиков [20]. Исследование показало, что курение табака имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы обнаружить данную патологию в основной группе в два раза больше, по сравнению с контрольной. Курение кальяна имеет прямую связь с развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Его появление в три раза вероятнее у участников основной группы, чем в контрольной.

Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60 % выше у людей, которые теряют более шести зубов, то есть риск растет с увеличением количества потерянных зубов [21]. Развитие рака полости рта на 42 % вероятнее у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в четыре раза выше у людей с неподходящими протезами [22]. Связь между состоянием полости рта и риском возникновения ВПЧ-положительного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучена. M. Tezal et al. [23] обнаружили повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным: $OR = 2,61$ (ДИ: 1,58–4,30). Исследование показало, что наличие стоматологического протеза имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. Шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в семь раз, по сравнению с данными контрольной группы. А шансы развития данной патологии в основной группе с «плохим» стоматологическим статусом выше в 33 раза, по сравнению с соответствующими данными контрольной группы.

В результате проведенного исследования установлено, что наличие онкологических заболеваний среди близких родственников пациента имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Так, шансы развития данного ЗНО в основной группе с наличием наслед-

ственного фактора в семь раз больше, чем в контрольной.

Вероятным подтверждением связи между ВПЧ-ассоциированными ЗНО и другими ВПЧ-ассоциированными состояниями может являться наличие ВПЧ-инфекции в анамнезе у больных раком головы и шеи. В результате проведенного исследования установлено, что шансы развития такого вида рака в основной группе с положительным ВПЧ-статусом больше в семь раз, по сравнению с соответствующими данными в контрольной группе. 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 сексуальных партнеров, практикующих оральную 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 [24]. Проведенное исследование показало, что наличие пяти половых партнеров и более на протяжении жизни имеет прямую связь с вероятностью наступления ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Шансы развития данной патологии в основной группе больше в пять раз, по сравнению с контрольной. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральная секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [25].

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзилэктомий за последние 50 лет [26]. Количество тонзилэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тысяч (1965) до 289 тысяч (2010) [27].

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [28]. Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [29]. Вакцинация против ВПЧ является возможным и перспективным способом предотвращения развития данной патологии. Профилактические мероприятия для предотвращения передачи папилломавирусной инфекции должны быть направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества сексуальных партнеров, практикующих оральный секс) путем санитарно-просветительской работы среди населения. Сегодня перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения. Вакцинация против наиболее распространенных

типов ВПЧ высокого онкогенного риска и программа полового воспитания населения должны в конечном итоге снизить или стабилизировать заболеваемость ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, но это снижение может занять десятилетия [29].

Выводы. Таким образом, 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. В качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи продемонстрирована роль курения табака, курения кальяна, наличия стоматологического протеза, отягощенной наследственности, «плохого» сто-

матологического статуса, положительного ВПЧ-статуса в анамнезе, а также наличия пяти половых партнеров и более на протяжении жизни. Требуется более детальное изучение влияния оральных половых контактов и количества половых партнеров, практикующих оральный секс, на возникновение онкологического заболевания. Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray // *Int. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 144, № 8. – P. 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans [Электронный ресурс] // IARC Monographs. – WHO, International Agency for Research on Cancer, 2021. – Vol. 1–122. – URL: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf (дата обращения: 18.07.2021).
3. Vaccine in National Immunization Programme. Update [Электронный ресурс] // WHO, IVB. – 2020. – URL: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx (дата обращения: 13.07.2021).
4. Global status report on alcohol and health 2018. – Geneva: WHO, 2018. – 450 p.
5. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption // *Maedica (Bucur).* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 313–320.
6. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines / P.M. Albano, D. Holzinger, C. Salvador, J. Orosa 3rd, S. Racelis, M. Leaño, D. Sanchez Jr., L.M. Angeles [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172240. DOI: 10.1371/journal.pone.0172240
7. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer / S.C.-S. Tsai, J.-Y. Huang, C. Lin, Y.-P. Liaw, F.C.-F. Lin // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 7. – P. e14436. DOI: 10.1097/md.00000000000014436
8. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial / C. Fakhry, W.H. Westra, S. Li, A. Cmelak, J.A. Ridge, H. Pinto, A. Forastiere, M.L. Gillison // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, № 4. – P. 261–269. DOI: 10.1093/jnci/djn011
9. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82, № 6. – P. 1017–1023. DOI: 10.1002/jmv.21749
10. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study / M. Mourad, T. Jetmore, A.A. Jategaonkar, S. Moubayed, E. Moshier, M.L. Urken // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 75, № 12. – P. 2562–2572. DOI: 10.1016/j.joms.2017.05.008
11. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States / M.H. Stenmark, D. Shumway, C. Guo, J. Vainshtein, M. Mierzwa, R. Jagsi, J.J. Griggs, M. Banerjee // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127, № 10. – P. 2270–2278. DOI: 10.1002/lary.26566
12. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer / G. D'Souza, H.H. Zhang, W.D. D'Souza, R.R. Meyer, M.L. Gillison // *Oral Oncol.* – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 100–104. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004
13. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010 / M.L. Gillison, T. Broutian, R.K.L. Pickard, Z. Tong, W. Xiao, L. Kahle, B.I. Graubard, A.K. Chaturvedi // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307, № 7. – P. 693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
14. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention [Электронный ресурс]. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336595/WHO-EURO-2020-1435-41185-56004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.07.2021).
15. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals [Электронный ресурс]. – Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019. – URL: https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf (дата обращения: 19.07.2021).
16. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence [Электронный ресурс]. – London: European Medicines Agency (EMA), 2010. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf (дата обращения: 21.07.2021).
17. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. – Geneva: WHO, 2013. – 125 p.
18. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma / O. Onerci Celebi, E. Sener, S. Hosal, M. Cengiz, I. Gullu, G. Guler Tezel // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8

19. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients / X. Castellsagué, L. Alemany, M. Quer, G. Halc, B. Quirós, S. Tous, O. Clavero, L. Alòs [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108, № 6. – P. djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403
20. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies / M. Long, Z. Fu, P. Li, Z. Nie // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 10. – P. e016582. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016582
21. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies / X.-T. Zeng, W. Luo, W. Huang, Q. Wang, Y. Guo, W.-D. Leng // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79074. DOI: 10.1371/journal.pone.0079074
22. Manoharan S., Nagaraja V., Eslick G.D. Ill-fitting dentures and oral cancer: a meta-analysis // *Oral Oncol.* – 2014. – Vol. 50, № 11. – P. 1058–1061. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.002
23. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers / M. Tezal, F.A. Scannapieco, J. Wactawski-Wende, A. Hyland, J.R. Marshall, N.R. Rigual, D.L. Stoler // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – Vol. 138, № 7. – P. 669–675. DOI: 10.1001/archoto.2012.873
24. Pedlow C.T., Carey M.P. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice // *Ann. Behav. Med.* – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 172–184. DOI: 10.1207/s15324796abm2703_5
25. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014 / K. Sonawane, R. Suk, E.Y. Chiao, J. Chhatwal, P. Qiu, T. Wilkin, A.G. Nyitray, A.G. Sikora, A.A. Deshmukh // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 167, № 10. – P. 714–724. DOI: 10.7326/M17-1363
26. Boss E.F., Marsteller J.A., Simon A.E. Outpatient tonsillectomy in children: demographic and geographic variation in the United States, 2006 // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, № 5. – P. 814–819. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.041
27. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients. United States – 1965 // *Vital Health Stat.* 13. – 1971. – № 7. – P. 1–30.
28. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины // *Медицинский совет.* – 2016. – № 19. – С. 103–108. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108
29. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2009. – № 5. – С. 49–55.

Белякова Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07

UDC 616-036.22

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng



Research article

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND RISK FACTORS CAUSING HPV-ASSOCIATED HEAD AND NECK CANCER IN RUSSIA: RESULTS OF A SELECTED STUDY

E.N. Belyakova

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University, bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

Incidence of all malignant neoplasms of head and neck has been growing all over the world. Over the last two decades more knowledge has been accumulated on the matter since human papillomavirus (HPV) was introduced into etiology of head and neck cancer. According to expert estimates annually there are approximately 52,000 new cases of head and neck cancer that are associated with human papillomavirus, including 30 % of oropharyngeal cancer, 2.1 % of oral cavity cancer and 2.3 % of laryngeal cancer.

© Belyakova E.N., 2022

Ekaterina N. Belyakova – postgraduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of F.F. Erisman's Institute of Public Health (e-mail: belyakova_e_n@student.sechenov.ru; tel.: +7 (977) 642-65-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>).

Our research goal was to determine basic clinical and epidemiological peculiarities of HPV-associated head and neck cancer. We accomplished a retrospective study based on analyzing patients' clinical case reports. As a result we revealed that patients with oral cavity cancer and oropharyngeal cancer most frequently tended to have HPV 16, 75.7 % cases (56.7–89.1 %); it was detected in 25 % cases (4.7–63.2 %) among patients with laryngeal cancer. We showed contributions made by tobacco smoking OR = 2.07 (1.07–4.02), hookah smoking OR = 3.06 (1.06–8.80), having a dental prosthesis OR = 7.32 (2.77–19.31), heredity OR = 7.38 (3.07–17.76), “bad” oral health status OR = 33.54 (15.01–74.95), positive HPV-status in case history OR = 7.31 (2.77–19.31), having 5 or more sexual partners during lifetime OR = 4.95 (2.47–9.93) as major risk factors of developing HPV-associated head and neck cancer.

Prevention of HPV plays an important role in reducing the incidence of head and neck cancer. Our research results confirm the necessity to accomplish prevention activities with respect to detected risk factors causing HPV-associated head and neck cancer aiming to reduce growing incidence with the disease.

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

References

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*, 2019, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. *IARC Monographs*, WHO, 2021, vol. 1–122. Available at: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf (18.07.2021).
3. Vaccine in National Immunization Programme. Update. *WHO, IVB*, 2020. Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx (13.07.2021).
4. Global status report on alcohol and health 2018. *WHO*, Geneva, 2018, 450 p.
5. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica (Bucur)*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. 313–320.
6. Albano P.M., Holzinger D., Salvador C., Orosa J. 3rd, Racelis S., Leaño M., Sanchez D. Jr., Angeles L.M. [et al.]. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. e0172240. DOI: 10.1371/journal.pone.0172240
7. Tsai S.C.-S., Huang J.-Y., Lin C., Liaw Y.-P., Lin F.C.-F. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 7, pp. e14436. DOI: 10.1097/md.00000000000014436
8. Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., Forastiere A., Gillison M.L. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, vol. 100, no. 4, pp. 261–269. DOI: 10.1093/jnci/djn011
9. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, no. 6, pp. 1017–1023. DOI: 10.1002/jmv.21749
10. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2017, vol. 75, no. 12, pp. 2562–2572. DOI: 10.1016/j.joms.2017.05.008
11. Stenmark M.H., Shumway D., Guo C., Vainshtein J., Mierzwa M., Jagsi R., Griggs J.J., Banerjee M. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*, 2017, vol. 127, no. 10, pp. 2270–2278. DOI: 10.1002/lary.26566
12. D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D., Meyer R.R., Gillison M.L. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol.*, 2010, vol. 46, no. 2, pp. 100–104. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004
13. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K.L., Tong Z., Xiao W., Kahle L., Graubard B.I., Chaturvedi A.K. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 7, pp. 693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
14. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336595/WHO-EURO-2020-1435-41185-56004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (19.07.2021).
15. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh, Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019. Available at: https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf (19.07.2021).
16. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London, European Medicines Agency (EMA), 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf (21.07.2021).
17. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. Geneva, WHO, 2013, 125 p.
18. 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, vol. 18, no. 1, pp. 1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8
19. Castellsagué X., Alemany L., Quer M., Halc G., Quirós B., Tous S., Clavero O., Alòs L. [et al.]. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2016, vol. 108, no. 6, pp. djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403

20. Long M., Fu Z., Li P., Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*, 2017, vol. 7, no. 10, pp. e016582. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016582
21. Zeng X.-T., Luo W., Huang W., Wang Q., Guo Y., Leng W.-D. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e79074. DOI: 10.1371/journal.pone.0079074
22. Manoharan S., Nagaraja V., Eslick G.D. Ill-fitting dentures and oral cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol.*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1058–1061. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.002
23. Tezal M., Scannapieco F.A., Wactawski-Wende J., Hyland A., Marshall J.R., Rigual N.R., Stoler D.L. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012, vol. 138, no. 7, pp. 669–675. DOI: 10.1001/archoto.2012.873
24. Pedlow C.T., Carey M.P. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann. Behav. Med.*, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 172–184. DOI: 10.1207/s15324796abm2703_5
25. Sonawane K., Suk R., Chiao E.Y., Chhatwal J., Qiu P., Wilkin T., Nyitray A.G., Sikora A.G., Deshmukh A.A. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann. Intern. Med.*, 2017, vol. 167, no. 10, pp. 714–724. DOI: 10.7326/M17-1363
26. Boss E.F., Marsteller J.A., Simon A.E. Outpatient tonsillectomy in children: demographic and geographic variation in the United States, 2006. *J. Pediatr.*, 2012, vol. 160, no. 5, pp. 814–819. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.041
27. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients. United States – 1965. *Vital Health Stat. 13*, 1971, no. 7, pp. 1–30.
28. Dyakov I.A. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditinskii sovet*, 2016, no. 19, pp. 103–108. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108 (in Russian).
29. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kolomiets L.A. New horizons for the prevention of the papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2009, no. 5, pp. 49–55 (in Russian).

Belyakova E.N. Clinical and epidemiological profile and risk factors causing hpv-associated head and neck cancer in Russia: results of a selected study. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng

Получена: 10.08.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 13.03.2022