

# Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы)

А.М. Певзнер, М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, Н.В. Литвяков

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

**Контакты:** Алина Михайловна Певзнер alin.pevzner@gmail.com

Обзор посвящен оценке частоты выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетках опухолей головы и шеи (ОГШ). ВПЧ признан этиологическим фактором развития рака шейки матки, и постепенно накапливаются данные о том, что он может быть вовлечен в канцерогенез других локализаций, в частности верхних дыхательных путей. Из 28 проанализированных исследований в 6 представлены сведения о низкой частоте обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ (от 1,6 до 6,2 %).

Чаще всего ВПЧ встречался в Сингапуре (90,6 %), Японии (100 %) и Франции (94,7 %). Как правило, выявляли 16-й (82 %) и 18-й (43 %) типы вируса. На территории Российской Федерации чаще всего (19 %) выявляли ВПЧ 11-го типа (низкого онкогенного риска). Распространенность инфицированности ВПЧ при ОГШ сильно варьирует, что ставит вопрос о том, действительно ли папилломавирусная инфекция — фактор прогрессирования ОГШ. Это обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, вирус папилломы человека, канцерогенез, распространенность

**Для цитирования:** Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и др. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(2):43–52.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-43-52

## Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review)

A. M. Pevzner, M. M. Tsyganov, M. K. Ibragimova, N. V. Litvyakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS; 5 Kooperativny Lane, Tomsk 634009, Russia

This review is devoted to assessing the prevalence of human papillomavirus (HPV) in head and neck tumors (HNC). HPV is recognized as the etiological factor of cervical cancer, but it may be involved in other tumors progression. Of the 28 studies presented, 6 studies showed a low incidence of HPV in HNC tissue (1.6–6.2 %).

Most often, HPV was detected in Singapore (90.6 %), Japan (100 %) and France (94.7 %). Most often found 16 types of virus (82 %) and 18 types (43 %). Low-grade HPV type 11 was most often observed in the Russian Federation (19 %). The frequency of occurrence of HPV in HNC varies, which raises the question about impact HPV and co-infection in HNC progression. It makes further research in this area relevant and promising.

**Key words:** head and neck tumors, human papillomavirus, overview, carcinogenesis, prevalence

**For citation:** Pevzner A. M., Tsyganov M. M., Ibragimova M. K. et al. Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review). Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):43–52.

## Введение

Опухоли головы и шеи (ОГШ) представляют собой биологически гетерогенную группу злокачественных новообразований, имеющих общую локализацию. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения принято выделять различные анатомические области, в которых локализуются ОГШ: губа, язык, полость рта, миндалины, ротоглотка, носоглотка, гортаноглотка, полость носа, среднее ухо и придаточные пазухи, гортань [1]. Большая часть опухолей происходит из слизистой оболочки, приблизительно 85 % из них морфологически характеризуются

как плоскоклеточный рак головы и шеи — 6-й по распространенности рак, которым ежегодно заболевают около 550 тыс. человек и от которого ежегодно умирают почти 380 тыс. пациентов, в основном в развивающихся странах [2]. В России рак слизистой оболочки полости рта и рак ротоглотки находятся на 4-м месте в структуре злокачественных новообразований: каждый год регистрируется более 80 тыс. новых случаев [3].

Факторы риска развития рака головы и шеи включают курение табака и употребление алкоголя, воздействие ультрафиолетового излучения, различные инфекции, в частности вирус папилломы человека (ВПЧ), а также

воздействие окружающей среды [4]. Тем не менее в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем молодых пациентов, а также некурящих и не злоупотребляющих алкоголем [5]. Доказана тесная связь между инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр и развитием рака носоглотки [6].

Этиологическая роль ВПЧ при раке ротоглотки подтверждается растущим количеством исследований. В разных странах мира частота выявления ВПЧ-инфекции в тканях ОГШ варьирует, в среднем она оценивается в 20–26 % [7], однако некоторые источники сообщают о более широком диапазоне значений — от 12,8 до 59,9 %, причем особенно высоки они в Юго-Восточной Азии и Восточной Европе [8–10]. В крупном метаанализе Н. Mehanpa и соавт. представлены данные о том, что в Северной Америке и Европе общая распространенность ВПЧ-инфекции среди пациентов с ОГШ с течением времени значительно увеличилась: с 40,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 35,1–46,1 %) в период до 2000 г. до 64,3 % (95 % ДИ 56,7–71,3 %) в период с 2000 по 2004 г. и до 72,2 % (95 % ДИ 52,9–85,7 %) в период с 2005 по 2009 г. ( $p < 0,001$ ) [9]. G. D'Souza и соавт. в исследовании типа «случай — контроль» с участием 100 больных плоскоклеточным раком ротоглотки обнаружили ДНК ВПЧ 16-го типа в 72 % образцов опухолей. Кроме того, у 64 % пациентов были выявлены антитела к онкопротеинам ВПЧ 16-го типа [11]. M.L. Gillison и соавт. сообщили, что распространенность ВПЧ при плоскоклеточном раке головы и шеи варьирует от 45 до 87 % [5]. Что касается эпидемиологических данных о ВПЧ при ОГШ в России, то они сильно различаются. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевой ткани находится в диапазоне от 11 до 50 %, причем чаще всего (до 53 % всех случаев) выявляют ВПЧ высокого онкогенного риска — 16-го типа. Самая распространенная локализация ВПЧ — полость рта (16,7–38,0 % случаев) [12–15].

Отметим, что в развитие ВПЧ-ассоциированных карцином вовлечены разнообразные биологические и экологические факторы, такие как иммунный статус, гормональные изменения, паритет, пищевые привычки, курение табака. С одной стороны, эти кофакторы поддерживают персистенцию ВПЧ с помощью разнообразных механизмов, связанных с иммунным контролем, с другой стороны, эти кофакторы совместно с ВПЧ-инфекцией могут вызывать проопухолевые эффекты, влияя на возникновение и прогрессирование опухолей [16–20].

Таким образом, вопрос о значении ВПЧ для развития ОГШ все активнее обсуждается во всем мире. В настоящем обзоре обобщены данные мировой научной литературы об инфицированности разными

типами ВПЧ ОГШ разных локализаций в разных странах. Проведен сравнительный анализ данных о частоте обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ в России и других странах.

Инфицированность ОГШ вирусом папилломы человека сильно варьирует (см. таблицу). В зависимости от числа обследованных пациентов вирусные частицы были выявлены с частотой от 1,6 до 100,0 % случаев, при этом, по данным Global об инфекционной природе рака за 2012 г., средняя частота ВПЧ в мире колеблется от 20 до 26 %, причем чаще всего (до 53 % всех случаев) встречается ВПЧ высокого онкогенного риска — 16-го типа [21].

В проанализированных нами источниках из типов ВПЧ в опухолевой ткани в подавляющем большинстве случаев (23 из 28 исследований) встречался 16-й тип вируса, за ним по частоте следовал 18-й тип (12 из 28 исследований). Данные типы вируса являются высококанцерогенными [22]. В 6 из 28 работ частота обнаружения ВПЧ в тканях ОГШ была низкой — от 1,6 до 6,2 %. Типы ВПЧ низкого онкогенного риска — 6-й и 11-й — исследовались в 12 работах, в 8 из которых они были обнаружены, причем средняя распространенность составила 7,0–9,8 %. Наибольшая частота выявления 11-го типа ВПЧ зарегистрирована в России (19 %).

Считается, что ВПЧ высокого онкогенного риска может быть этиологическим фактором развития опухолей гортани и ротоглотки [23]. Самая распространенная локализация ВПЧ — полость рта (с 16,7 до 38,3 % случаев) [12–15]. При анализе данных таблицы установлено, что чаще всего вирус обнаруживался при раке полости рта (54 %), гортани (50 %) и ротоглотки (39 %).

Только в 3 странах, по данным проанализированных исследований, наблюдается высокая средняя частота выявления ВПЧ в тканях ОГШ. К ним относятся Сингапур (144 из 159 случаев, 90,6 %), Япония (20 из 20 случаев, 100 %) и Франция (853 из 908 случаев, 93,9 %). В Германии, Венгрии и России вирус обнаружен более чем у 40 % пациентов. В Индии, Австралии, Бангладеш, Польше, США средний показатель варьировал от 11,0 до 38,3 %. Самый низкий показатель оказался в 2 европейских странах: Испании (1,6 %) и Италии (1,9 %). Интересно, что в странах Латинской Америки и Южной Африки ВПЧ-инфекция при ОГШ встречалась значительно реже, чем в других регионах (4,4 и 6,3 % соответственно). Чаще всего обнаруживались 11-й и 16-й типы ВПЧ. Наибольшая инфицированность ВПЧ наблюдается в Азиатском регионе (42 %), затем следует Северная Америка (36,6 %), Европа (29,6 %) и Россия (29,1 %). Стоит отметить, что во всех вышеперечисленных странах чаще всего в опухолевой ткани встречается ВПЧ высокого онкогенного риска — 16-го типа (от 21,3 до 89,0 % всех случаев).

Ряд работ сообщает о присутствии в опухолевой ткани редких типов вируса. Так, в Азиатском регионе

Частота выявления вируса папилломы человека в клетках опухолей головы и шеи в России и других странах  
Frequency of HPV detection in head and neck tumors in Russia and other countries

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
M.L. Gillison и соавт. [24] M. L. Gillison et al. [24]	2000	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	10/84	11,9	16, 18, 31, 33	Все типы All types	62/253	24,5
					Ротоглотка Oropharynx	4/60	56,7		16	56/62	90,3
					Гортаноглотка Hypopharynx	2/21	9,5		18	1/62	1,6
					Гортань Larynx	16/86	18,6		31	1/62	1,6
					Носоглотка Nasopharynx	0/2	0		33	3/62	4,8
K. K. Ang и соавт. [25] K. K. Ang et al. [25]	2010	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Ротоглотка Oropharynx	198/206	96,1	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Все типы All types	206/323 198/206	63,8 96,1
					Ротоглотка Оротоглотка Гортаноглотка Гортань Ларинкс Носоглотка Nasopharynx	1/20 1/10 4/79 1/3	5,0 10,0 5,1 33,3	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 58	Все типы All types	7/112 2/7 2/7 1/7 1/7 1/7	6,3 28,6 28,6 14,3 14,3 14,3
T. R. Seker и соавт. [26] T. R. Seker et al. [26]	2018	Южная Африка South African	FFPE	ПЦР PCR	Ротоглотка Оротоглотка Гортаноглотка Гортань Ларинкс Носоглотка Nasopharynx	24/105	22,9	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 71, 72, 83, 84, 89	Все типы All types	24/105 18/24 3/24	22,8 79,0 12,0
					Ротоглотка Оротоглотка	9/44	20,5	6, 11, 16, 18, 31, 33, 51, 68	Все типы All types	9/44 4/9 1/9 1/9 2/9 1/9	20,5 44,4 11,1 11,1 22,2 11,1
A. Bahl и соавт. [27] A. Bahl et al. [27]	2014	Индия India	FF	ПЦР PCR	Ротоглотка Оротоглотка	24/105	22,9	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 71, 72, 83, 84, 89	Все типы All types	24/105 18/24 3/24	22,8 79,0 12,0
C.-G. Huang и соавт. [28] C.-G. Huang et al. [28]	2018	Тайвань Taiwan	FF	ПЦР PCR	Гортань Larynx	9/44	20,5	6, 11, 16, 18, 31, 33, 51, 68	Все типы All types	9/44 4/9 1/9 1/9 2/9 1/9	20,5 44,4 11,1 11,1 22,2 11,1

Продолжение таблицы  
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
J. P. Rodrigo и соавт. [29] J. P. Rodrigo et al. [29]	2015	Испания Spain	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Гортаноглотка Hypopharynx	1/62	1,6	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16	2/124	1,6
					Гортань Larynx	1/62	1,6				
М. Н. Shaikh и соавт. [30] M. N. Shaikh et al. [30]	2017	Бангладеш Bangladesh	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Полость рта Oral cavity	11/55	20,0	16, 31, 33	Все типы All types	36/174	20,6
					Ротоглотка Oropharynx	13/35	37,1		16		
					Гортаноглотка Hypopharynx	4/20	20,0		31		
					Гортань Larynx	8/64	12,5		33		
L. S. Tan и соавт. [31] L. S. Tan et al. [31]	2016	Сингапур Singapore	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	48/52	92,3	16, 18, 31, 45, 56, 68	Все типы All types	144/159	90,6
					Ротоглотка Oropharynx	29/31	93,5		16		
					Гортаноглотка Hypopharynx	11/13	84,6		18		
					Гортань Larynx	46/52	88,5		31		
F. Glombitza и соавт. [32] F. Glombitza et al. [32]	2010	Германия Germany	FF	ПЦР PCR	Гортаноглотка Hypopharynx	1/3	33,3	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 84, 90, 91	Все типы All types	29/52	55,7
					Гортань Larynx	0/1	0		16		
T. Major и соавт. [33] T. Major et al. [33]	2005	Венгрия Hungary	Биопсия	ПЦР PCR	Гортаноглотка Hypopharynx	2/4	50,0	6, 11, 16	Все типы All types	13/27	48,1
					Гортань Larynx	8/16	50,0		6		
									11		
									16		
A. Antonsson и соавт. [34] A. Antonsson et al. [34]	2015	Австралия Australia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/88	5,7	16, 18, 33, 69	Не определен Not determined	50/258	19,4
					Ротоглотка Oropharynx	38/77	49,4		Все типы All types		
					Гортаноглотка Hypopharynx	3/24	12,5		16		
					Гортань Larynx	4/59	6,8		18		
									33		
									69		

Продолжение таблицы  
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
М. Adamoroulou и соавт. [35] M. Adamoroulou et al. [35]	2008	Греция Greece	Слюна	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/7	71,4	11, 16, 18, 32	Все типы All types 11 16 18 32	7/68	10,3 14,3 42,9 14,3 28,6
С.Е. Anderson и соавт. [36] C.E. Anderson et al. [36]	2007	Шотландия Scotland	FFPE	ПЦР PCR	Тонзиллы Tonsils	0/64 8/36	0 22,2	11, 16	Все типы All types 11 16	8/64 1/8 7/8	12,5 12,5 87,5
К. Koyama и соавт. [37] K. Koyama et al. [37]	2007	Япония Japan	FFPE	ПЦР, ИГХ PCR, IHC	Язык Tongue Щека Cheek Десна Gingiva	11/20 2/20 7/20	55,0 10,0 35,0	16, 18, 22, 38, 70	Все типы All types 16 18 22 38 70	20/20 8/20 13/20 12/20 13/20 15/20	100,0 40,0 65,0 60,0 65,0 70,0
М. Sugiyama и соавт. [38] M. Sugiyama et al. [38]	2007	Япония Japan	FF	ПЦР PCR	Нет данных No data			16	16	24/66	36,4
J.M. Ritchie и соавт. [39] J.M. Ritchie et al. [39]	2003	США USA	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	10/29 19/29	34,5 65,5	16, 18, 33	Все типы All types 16 18 33	29/139 24/29 1/29 4/29	20,9 82,8 3,4 13,8
A.A. Kinsky и соавт. [40] A.A. Kinsky et al. [40]	2003	Словения Slovenia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	5/59	8,4	16, 18, 11, 33	16	5/59	8,5
J.L. St. Guily и соавт. [41] J.L. St. Guily et al. [41]	2011	Франция France	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	22/209 146/314	10,5 46,5	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 82	Все типы All types 16 18	134/523 116/134 18/134	25,6 86,6 13,4

Продолжение таблицы  
Table continuation

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
К. Morshed и соавт. [42] K. Morshed et al. [42]	2008	Польша Poland	FFPE	ПЦР PCR	Гортань Larynx	33/93	35,5	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 74	Все типы All types 16 18 33	33/93	35,5 84,8 18,2 15,2
J.A. Nemes и соавт. [43] J.A. Nemes et al. [43]	2006	Венгрия Hungary	FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	33/79	41,8	16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58	Все типы All types 16 18	33/79	41,8 81,8 18,2
R. Herrero и соавт. [44] R. Herrero et al. [44]	2003	Франция France	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx	30/766 26/142	3,9 18,3	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16	853/908	93,9
L. Scaroli и соавт. [45] L. Scaroli et al. [45]	2009	Италия Italy	FF, FFPE	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	6/314	1,9	16, 18, 31, 45	16	5/314	1,6
V.J. Villagómez- Ortiz и соавт. [46] V.J. Villagómez-Ortiz et al. [46]	2016	Мексика Mexico	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity	0/2	0	6, 11, 16, 18	11	2/45	4,4
					Гортань Larynx	2/19	10,5				
					Язык Tongue	0/12	0				
					Миндалины Tonsils	0/4	0				
					Небо Palate	0/2	0				
					Губа Lip	0/4	0				
					Альвеолы Alveoli	0/2	0				
Y. Xu и соавт. [47] Y. Xu et al. [47]	2015	Китай China	FF	ПЦР PCR	Гортань Larynx	3/159	1,9	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 53, 66, 6, 11, 42, 43, 44, 88	Все типы All types 11 16 33	9/256	3,5 11,1 77,8 11,1
					Носоглотка Nasopharynx	5/77	6,5				
					Гортаноглотка Hypopharynx	1/20	5,0				

Окончание таблицы  
The end of the table

Автор Author	Год Year	Страна Country	Тип образца Type of specimen	Метод исследования Method	Частота выявления ВПЧ в опухолях разной локализации Frequency of HPV detection in tumors of various location			Исследуемые типы ВПЧ Types of HPV analyzed	Частота выявления ВПЧ разных типов Frequency of detection of various HPV types		
					Локализация Location	n/N	%		Тип ВПЧ HPV type	n/N	%
Д. Сметтс и соавт. [12] D. Smeets et al. [12]	2011	Россия Russia	FFPE	ПЦР PCR	Носоглотка Nasopharynx	1/9	11,1	6, 11, 16, 18	16	1/9	11,1
П. В. Светицкий и соавт. [13] P.V. Svetitskiy et al. [13]	2014	Россия Russia	FFPE	ПЦР, иммуно- фермент- ный анализ PCR, enzyme- linked immuno sorbent assay	Полость рта Oral cavity	23/60	38,3	Не определены Not determined	Все типы All types	23/60	38,3
Е. А. Гутковская и соавт. [14] E.A. Gutkovskaya et al. [14]	2012	Россия Russia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Ротоглотка Oropharynx Гортань Larynx	9/54 8/25 2/34	16,7 32,0 5,9	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59	Все типы All types 6 11 16	19/113 2/19 7/19 10/19	16,8 10,5 36,8 52,6
В. В. Богатов и соавт. [48] V.V. Bogatov et al. [48]	2015	Россия Russia	FF	ПЦР PCR	Полость рта Oral cavity Губа Lip	1/1 0/1	100,0 0	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	56	1/2	50,0

**Примечание.** ВПЧ – вирус папилломы человека; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ИГХ – иммуногистохимия; FFPE – фиксированные в формалине парафиновые блоки; FF – замороженная ткань.

Note. FF – fresh-frozen; FFPE – formalin-fixed paraffin-embedded; HPV – human papillomavirus; IHC – immunohistochemistry; PCR – polymerase chain reaction.

высока частота 45-го (29,1 %) и 70-го типов ВПЧ (35 %). В Южной Африке с одинаковой частотой встречается 31-й и 45-й типы (по 14 %).

### Заключение

Таким образом, научные источники содержат различные данные об ассоциации ВПЧ и ОГШ, однако

для получения убедительных доказательств этиологической роли ВПЧ в развитии ОГШ необходимы дальнейшие исследования. В настоящее время механизмы действия инфекционных агентов при канцерогенезе и росте опухоли только начинают изучаться, активно формируется новое перспективное научное направление — онковирусология.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S59–66. DOI: 10.1016/j.jcv.2004.11.017.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2009. С. 333–334. [Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow: Meditsina, 1983. Pp. 333–334. (In Russ.)].
4. Ridge J.A., Glisson B.S., Lango M.N., Feigenberg S. Head and neck tumors. In: *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Ed. by R. Pazdur, L.D. Wagman, K.A. Camphausen, W.J. Hoskins. 11th edn. London: CMP, 2008. Pp. 369–408.
5. Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3235–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
6. Turunen A., Rautava J., Grénman R. et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNAs (EBERs) associated with poor prognosis of head and neck carcinomas. *Oncotarget* 2017;8(16):27328–38. DOI: 10.18632/oncotarget.16033.
7. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(6):607–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
8. Dayyani F., Etzel C.J., Liu M. et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010;2:15. DOI: 10.1186/1758-3284-2-15.
9. 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. DOI: 10.1002/hed.22015.
10. Termine N., Panzarella V., Falaschini S. et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008;19(10):1681–90. DOI: 10.1093/annonc/mdn372.
11. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56. DOI: 10.1056/NEJMoa065497.
12. Сметс Д., Эртмер К., Брауншвейг Т., Болотин М. Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при различных локализациях плоскоклеточного рака головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2011;(1):61–5. [Smeets D., Ertmer K., Braunschweig T., Bolotin M. HPV in squamous epithelial lesions of the head and neck: different affection of different tumors. *Opuholi glavy i shei = Head and Neck Tumors* 2011;(1):61–5. (In Russ.)].
13. Светицкий П.В., Златник Е.Ю., Зыкова Т.А. и др. Течение рака органов полости рта с учетом ассоциированности с вирусом Эпштейна–Барр, папилломы человека и уровня некоторых цитокинов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2014;(11-1):120–2. [Svetitskiy P.V., Zlatnik E.Y., Zyкова T.A. et al. For cancer of the mouth with regard association with the Epstein–Barr virus, human papillomavirus and the levels of certain cytokines. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2014;(11-1):120–2. (In Russ.)].
14. Гутковская Е.А., Смолякова Р.М., Жуковец А.Г., Францкевич Т.В. Папилломавирусы человека и вирус Эпштейна–Барр при раке полости рта, ротоглотки и гортани: генетическая характеристика и частота выявления. *Онкологический журнал* 2012;6(1):71–4. [Gutkovskaya E.A., Smolyakova R.M., Zukovets A.G., Franckevich T.V. Human papillomaviruses and Epstein–Barr virus in cancer of the oral cavity, pharynx and larynx: genetic characteristics and incidence of determination. *Onkologicheskyy zhurnal = Cancer Journal* 2012;6(1):71–4. (In Russ.)].
15. Бычков В.А., Уразова Л.Н., Никитина Е.Г. и др. Папилломавирусная инфекция и прогрессия опухолей головы и шеи. *Инфекция и иммунитет* 2014;4(2):162–6. [Bychkov V.A., Urazova L.N., Nikitina E.G. et al. Human papillomavirus infection and head and neck cancer progression. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2014;4(2):162–6. (In Russ.)].
16. Acharya S., Ekalaksananan T., Vatanasapt P. et al. Association of Epstein–Barr virus infection with oral squamous cell carcinoma in a case-control study. *J Oral Pathol Med* 2015;44(4):252–7. DOI: doi.org/10.1111/jop.12231.
17. Jalouli J., Jalouli M.M., Sapkota D. et al. Human papilloma virus, herpes simplex virus and Epstein–Barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res* 2012;32(2):571–80. DOI: 0250-7005/2012.
18. Deng Z., Uehara T., Maeda H. et al. Epstein–Barr virus and human papillomavirus infections and genotype distribution in head and neck cancers. *PLoS One* 2014;9(11):e113702. DOI: 10.1371/journal.pone.0113702.
19. Elgui de Oliveira D. DNA viruses in human cancer: an integrated overview on fundamental mechanisms of viral carcinogenesis. *Cancer Lett* 2007;247(2):182–96. DOI: 10.1016/j.canlet.2006.05.010.
20. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol* 2014;26:99–115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004.
21. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4(9):e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
22. Zur Hausen H. Novel human polyomaviruses — re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. *Int J Cancer* 2008;123(2):247–50. DOI: 10.1002/ijc.23620.

23. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, 2007. 689 p. Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
24. 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. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709.
25. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
26. Seke T.R., Burt F.J., Goedhals D. et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in a South African cohort. *Papillomavirus Res* 2018;6:58–62. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.10.006.
27. Bahl A., Kumar P., Dar L. et al. Prevalence and trends of human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a predominantly north Indian population. *Head Neck* 2014;36(4):505–10. DOI: 10.1002/hed.23317.
28. Huang C.-G., Lee L.-A., Fang T.-J. et al. Human papillomavirus infection is not associated with laryngeal squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018 Feb 21. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.02.002.
29. Rodrigo J.P., Hermesen M.A., Fresno M.F. et al. Prevalence of human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain. *Cancer Epidemiol* 2015;39(1):37–41. DOI: 10.1016/j.canep.2014.11.003.
30. Shaikh M.H., Khan A.I., Sadat A. et al. Prevalence and types of high-risk human papillomaviruses in head and neck cancers from Bangladesh. *BMC Cancer* 2017;17(1):729. DOI: 10.1186/s12885-017-3789-0.
31. Tan L.S., Fredrik P., Ker L. et al. High-risk HPV genotypes and P16INK4a expression in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients in Singapore. *Oncotarget* 2016;7(52):86730–9. DOI: 10.18632/oncotarget.13502.
32. Glombitza F., Guntinas-Lichius O., Petersen I. HPV status in head and neck tumors. *Pathol Res Pract* 2010;206(4): 229–34. DOI: 10.1016/j.prp.2009.11.007.
33. Major T., Szarka K., Sziklai I. et al. The characteristics of human papilloma-virus DNA in head and neck cancers and papillomas. *J Clin Pathol* 2005;58(1):51–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.016634.
34. Antonsson A., Neale R.E., Boros S. et al. Human papillomavirus status and p16(INK4A) expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol* 2015;39(2):174–81. DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.010.
35. Adamopoulou M., Vairaktaris E., Panis V. et al. HPV detection rate in saliva may depend on the immune system efficiency. *In Vivo* 2008;22(5):599–602. DOI: 10.258-851X/2008.
36. Anderson C.E., McLaren K.M., Rae F. et al. Human papilloma virus in squamous carcinoma of the head and neck: a study of cases in south east Scotland. *J Clin Pathol* 2007;60(4):439–41. DOI: 10.1136/jcp.2005.033258.
37. Koyama K., Uobe K., Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007;36(1):18–24. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00490.x.
38. Sugiyama M., Bhawal U.K., Kawamura M. et al. Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(2):116–22. DOI: 10.1016/j.bjoms.2006.04.012.
39. Ritchie J.M., Smith E.M., Summers-gill K.F. et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003;104(3): 336–44. DOI: 10.1002/ijc.10960.
40. Kinsky A.A., Poljak M., Seme K. et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003;47(1):11–6.
41. St. Guily J.L., Jacquard A.-C., Prétet J.-L. et al. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France – the EDiTh VI study. *J Clin Virol* 2011;51(2):100–4. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.03.003.
42. Morshed K., Polz-Dacewicz M., Szymański M., Polz D. Short-fragment PCR assay for highly sensitive broad-spectrum detection of human papillomaviruses in laryngeal squamous cell carcinoma and normal mucosa: clinico-pathological evaluation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265 Suppl 1:S89–96. DOI: 10.1007/s00405-007-0569-5.
43. Nemes J.A., Deli L., Nemes Z., Márton I.J. Expression of p16 (INK4A), p53, and Rb proteins are independent from the presence of human papillomavirus genes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(3):344–52. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.10.069.
44. Herrero R., Castellsagué 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. DOI: 10.1093/jnci/djg107.
45. Scapoli L., Palmieri A., Rubini C. et al. Low prevalence of human papillomavirus in squamous-cell carcinoma limited to oral cavity proper. *Mod Pathol* 2009;22(3):366–72. DOI: 10.1038/modpathol.2008.180.
46. Villagómez-Ortiz V.J., Paz-Delgadillo D.E., Marino-Martínez I. et al. [Prevalence of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx (In Spanish)]. *Cir Cir* 2016;84(5):363–8. DOI: 10.1016/j.circir.2016.01.006.
47. Xu Y., Liu S., Yi H. et al. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in Chinese patients. *J Med Virol* 2015;87(2):281–6. DOI: 10.1002/jmv.24052.
48. Богатов В.В., Червинец В.М., Самоукина А.М. и др. Роль вирусов с онкогенным потенциалом и их ассоциаций в генезе новообразований челюстно-лицевой области. *Стоматология* 2015;94(1):23–4. [Bogotov V.V., Chervinets V.M., Samoukina A.M. et al. Role of viruses with oncogenic potential and their associations in oncogenesis in maxillofacial area. *Stomatologiya = Stomatology* 2015;94(1):23–4. (In Russ.)].

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность И.В. Дерюшевой, м.н.с. лаборатории онковирусологии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, за помощь в написании и редактировании статьи.

**Acknowledgment.** The authors express their gratitude to I.V. Deryusheva, Junior Researcher at the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, for advice and corrections in the process of writing the manuscript.

#### **Вклад авторов**

А.М. Певзнер: анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.М. Цыганов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

М.К. Ибрагимова: обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования.

#### **Authors' contributions**

A.M. Pevzner: analysis of the obtained data, article writing;

M.M. Tsyganov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

M.K. Ibragimova: reviewing of publications of the article's theme;

N.V. Litvyakov: developing the research design.

#### **ORCID авторов/ORCID of authors**

А.М. Певзнер/A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>

М.М. Цыганов/M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

М.К. Ибрагимова/M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Н.В. Литвяков/N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 18.04.2019. **Принята к публикации:** 22.05.2019.

**Article received:** 18.04.2019. **Accepted for publication:** 22.05.2019.