



Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода

Е.А. Кравцова^{1,2*}, М.М. Цыганов^{1,3}, И.А. Цыденова^{1,2},
Н.В. Литвяков^{1,2}, М.К. Ибрагимова^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Цель: систематизировать данные имеющихся исследований, связанных с вопросом ассоциации папилломавирусной инфекции с плоскоклеточным раком пищевода.

Методы. Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed и Google Scholar. В исследование были включены полнотекстовые статьи за 1995–2023 гг. Язык исследований не являлся преградой для включения в данный метаанализ. Всего проанализировано 130 литературных источников. Метаанализ проводился на основе данных из 17 исследований «случай-контроль», которые в сумме учитывают 1912 образцов опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода и 2206 контрольных образцов нормальной ткани пищевода.

Основные положения. На сегодняшний день встречается все больше исследований, касающихся определения значения вируса папилломы человека в качестве фактора риска развития плоскоклеточного рака пищевода. Однако вопрос об ассоциации вируса папилломы человека с риском развития рака пищевода, несмотря на большое количество исследований по данной теме, по-прежнему является спорным.

Выводы. Результирующий относительный риск (RR) развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,22 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,35; $p = 0,00023$). При этом стратификация данных в зависимости от этнического происхождения пациентов показала, что наибольший риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции наблюдается у пациентов азиатской этнической группы (RR = 1,34; 95% ДИ: 1,26–1,42; $p = 0,042$). У арабской этнической группы риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,27 (95% ДИ: 1,09–1,48; $p = 0,005$), в то время как у европейцев он не достигает статистически значимых значений ($p = 0,232$).

Ключевые слова: рак пищевода, вирус папилломы человека, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравцова Е.А., Цыганов М.М., Цыденова И.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Метаанализ связи вируса папилломы человека и плоскоклеточного рака пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer

Ekaterina A. Kravtsova^{1,2*}, Matvei M. Tsyganov^{1,3}, Irina A. Tsydenova^{1,2}, Nikolai V. Litviakov^{1,2}, Marina K. Ibragimova^{1,2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Aim: to systematise the data of available studies related to the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer.

Methods. A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar databases. All full-text articles from 1995 to 2023 were included. The language of the studies was not a barrier to inclusion in this meta-analysis. A total of 130 literature sources were analysed. The meta-analysis was based on data from 17 case-control studies, which together account for 1912 oesophageal squamous cell tumour tissue samples and 2206 control samples of normal oesophageal tissue.

Key points. There is a growing body of research on the importance of human papillomavirus as a risk factor for oesophageal squamous cell cancer. However, the association of human papillomavirus with the risk of oesophageal cancer, despite the large number of studies on this topic, is still controversial.

Conclusions. The resulting relative risk (RR) of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was 1.22 (95% confidence interval (95% CI): 1.11–1.35; $p = 0.000023$). Meanwhile, stratification of the data according to the ethnicity of the patients showed that the highest risk of oesophageal squamous cell cancer in papillomavirus infection was observed in patients of Asian ethnic group (RR = 1.34; 95% C: 1.26–1.42; $p = 0.042$). In the Arab ethnic group, the risk of oesophageal squamous cell cancer with papillomavirus infection was 1.27 (95% CI: 1.09–1.48; $p = 0.005$), while in Europeans it does not reach statistically significant values ($p = 0.232$).

Keywords: oesophageal cancer, human papillomavirus, meta-analysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kravtsova E.A., Tsyganov M.M., Tsydenova I.A., Litviakov N.V., Ibragimova M.K. A Meta-Analysis of the Association Between Human Papillomavirus and Oesophageal Squamous Cell Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(1):31–41. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-31-41>

Введение

На сегодняшний день в мире рак пищевода занимает шестое место среди причин смертности от рака и седьмое место по заболеваемости [1]. По оценке GLOBOCAN ежегодно диагностируется 604 000 случаев рака пищевода и 544 000 смертей от данной онкопатологии [2]. При этом в 70 % случаев страдают именно мужчины [2, 3]. Двумя основными гистологическими подтипами рака пищевода являются плоскоклеточный рак пищевода (88 % случаев) и аденокарцинома (12 %) [3]. У большинства пациентов рак пищевода характеризуется поздним проявлением, а отсутствие биомаркеров для раннего выявления данной онкопатологии делает диагностику заболевания более затруднительной [4].

Стоит отметить, что плоскоклеточный рак пищевода имеет сильно варьирующие географические особенности: 80 % от общего числа случаев приходится на развивающиеся страны [5]. При этом в список стран с самой высокой заболеваемостью раком пищевода входят Южная Африка, Япония, Индия, Иран и Китай [6, 7]. В частности, Восточный Кейп Южной Африки, Северный Китай и Каспийское побережье Ирана были определены как регионы с наиболее высоким риском развития плоскоклеточного рака пищевода в мире (уровень заболеваемости — 246 случаев на 100 000 человек) [6]. На рисунке 1 показано сравнение числа зарегистрированных случаев

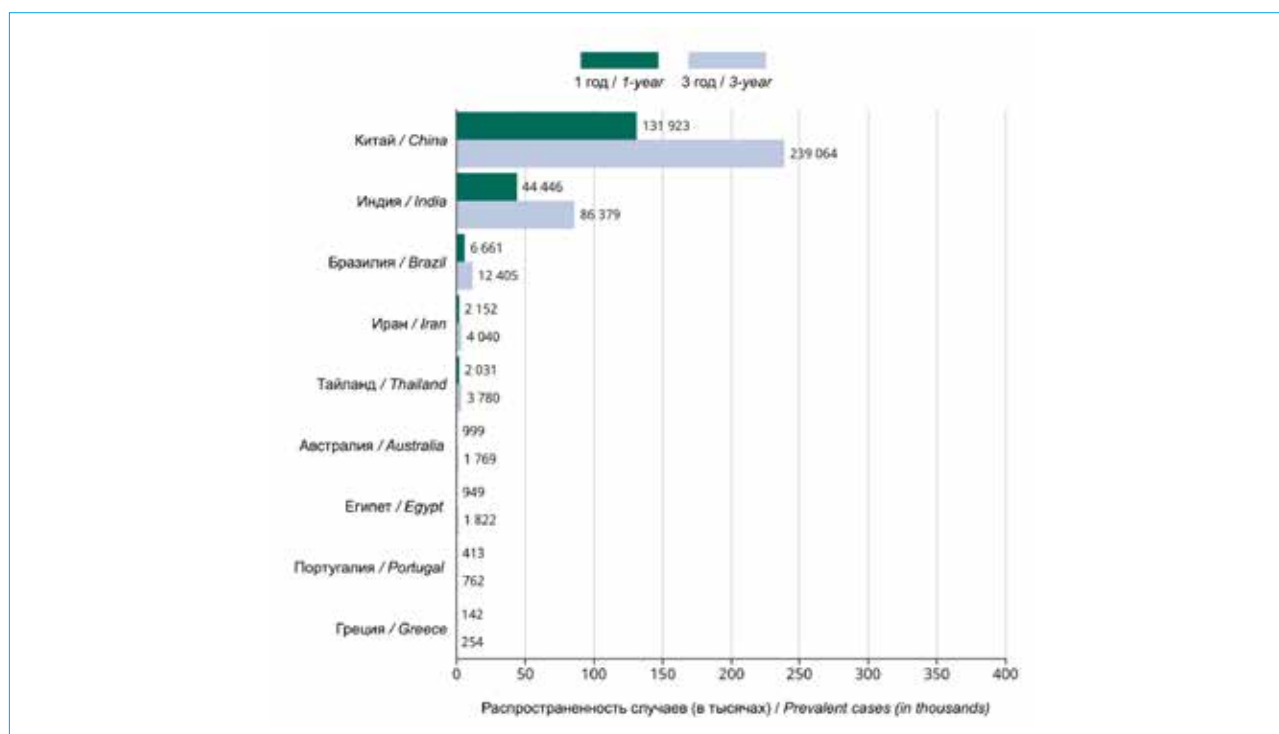


Рисунок 1. Статистика заболеваемости раком пищевода за 2020–2022 гг. по данным ВОЗ

Figure 1. Oesophageal cancer incidence statistics from 2020 to 2022 according to WHO

диагностирования плоскоклеточного рака пищевода за период 2020–2022 гг. по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в странах, включенных в представленный метаанализ.

Такие особенности распространения плоскоклеточного рака пищевода могут объясняться табакокурением, употреблением алкоголя, а также диетическими (грубая и горячая пища, низкое содержание в рационе овощей и фруктов, что коррелирует с дефицитом витаминов), культурными и экологическими (радиация и промышленные химикаты) факторами [1].

Множественные генетические мутации также могут являться фактором риска возникновения плоскоклеточного рака пищевода. Например, мутации белка-супрессора опухолевого роста p53 (продукта гена *TP53*) можно наблюдать более чем в 83 % случаев плоскоклеточного рака пищевода [8]. При этом сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), циклина D1 (*CCND1*), циклинзависимой киназы 4/6 (*CDK4/CDK6*) и протоонкогена *MDM2* наблюдается в 76, 46, 24 и 6 % случаев соответственно [8]. К эпигенетическим факторам риска развития плоскоклеточного рака пищевода относят метилирование ДНК, модификацию гистонов и потерю геномного импринтинга [8]. Например, гиперметилирование p16 ассоциировано со сверхэкспрессией p53 [9]. Полиморфизмы в генах *TP53*, *MDM2*, *CASP8* (каспаза 8) и *COX2* (циклооксигеназа 2) также связаны с риском развития плоскоклеточного рака пищевода [8].

Исследование роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в плоскоклеточном раке ротоглотки и верхних отделов пищеварительного тракта началось в начале 1980-х годов [10]. При этом Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) признало участие ВПЧ в развитии опухолей головы и шеи, особенно при раке ротоглотки и плоскоклеточном раке полости рта, в связи с высоким процентом инфицированности (80–90 % — для рака ротоглотки, до 61 % — для рака полости рта) [10–12]. Плоскоклеточный рак пищевода поражает преимущественно верхний и средний отделы пищевода, при этом метастазирование обычно происходит в околопищеводные лимфатические узлы, печень и легкие. До сих пор не установлено причинно-следственной связи между ВПЧ и плоскоклеточным раком пищевода [13]. Несмотря на то что этиология данного заболевания по-прежнему остается неясной, на сегодняшний день все чаще можно встретить большое число исследований, касающихся роли онкогенных типов ВПЧ, способствующих развитию плоскоклеточного рака пищевода [1].

На сегодняшний день идентифицировано более 200 генотипов ВПЧ [1]. На основании склонности к трансформированию клеток хозяина выделяют две основные группы: ВПЧ высокого канцерогенного риска и ВПЧ низкого канцерогенного риска

[3]. В настоящее время ВПЧ признан этиологическим фактором рака шейки матки, злокачественных новообразований ротоглотки и анальных неоплазий. Плоскоклеточный рак пищевода, ассоциированный с ВПЧ, диагностируется в 0–78 % случаев [14]. При этом широко известно, что наиболее распространенными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска при плоскоклеточном раке пищевода являются ВПЧ 16 и ВПЧ 18 [5, 15, 16]. Однако в исследовании G. Georgantis et al. преобладающими типами являлись ВПЧ 11-го и 31-го типов, имеющие, как известно, низкий потенциал злокачественности при плоскоклеточном раке пищевода [17].

Также имеется ряд исследований, в которых был выявлен ВПЧ 73-го типа: в 98,3 % случаев плоскоклеточного рака пищевода в исследовании A.B. West et al. [18] и в 10,6 % случаев — в исследовании Z. Szentirmay et al. [19]. При этом ВПЧ 73-го типа до сих пор не классифицируется как канцерогенный тип [20]. Еще одним противоречивым исследованием является работа китайских ученых, где не было обнаружено зависимости между ВПЧ 16-го, 18-го и 73-го типов при плоскоклеточном раке пищевода, несмотря на то что территория Китая входит в группу риска заболеваемости данной онкопатологией [20]. В исследовании M. Saegusa et al. не было обнаружено зависимости между плоскоклеточным раком пищевода и ВПЧ: все образцы опухолевой ткани пищевода были ВПЧ-отрицательными [21]. Анализируя имеющиеся данные, можно сделать вывод, что роль ВПЧ при раке пищевода остается неясной [3].

Таким образом, в литературе представлен обширный пласт противоречивых исследований на тему оценки ассоциации ВПЧ в канцерогенезе плоскоклеточного рака пищевода. Тем не менее этот вопрос остается открытым и вклад вируса папилломы человека в развитие плоскоклеточного рака пищевода еще предстоит изучить [7]. Было необходимо провести метаанализ этих противоречивых исследований, что и было сделано в настоящей статье.

Рак пищевода и вирус папилломы человека

Впервые вирус папилломы человека был предложен в качестве эпидемиологического фактора в развитии рака пищевода в 1982 г. K. Syrjänen et al. [22]. С тех пор было проведено множество исследований, посвященных изучению данного вопроса [23–33]. Согласно полученным данным, уровень распространенности ВПЧ при плоскоклеточном раке пищевода колеблется в широком диапазоне и составляет от 0 до 78 % [34].

В представленном исследовании был проведен поиск литературы в базах данных PubMed и Google Scholar с использованием ключевых слов «рак пищевода», «oesophageal cancer», «esophageal cancer», «вирус папилломы человека», «human papillomavirus» в разных вариациях. В исследование были включены все полнотекстовые статьи с 1995 по 2023 г. Язык исследований не являлся

преградой для включения в данный метаанализ. Всего проанализировано 130 литературных источников.

Исследования включались в метаанализ, если: они были проведены по типу «случай-контроль»; материалом для них служили образцы плоскоклеточного рака пищевода; в качестве контроля были использованы образцы нормальной ткани пищевода; определение ВПЧ проводилось с использованием технологии полимеразной цепной реакции.

Критерием исключения являлось несоответствие хотя бы одному критерию включения: исследование не было проведено по типу «случай-контроль»; материалом для исследования служили образцы аденокарциномы пищевода или сыворотки крови; в исследовании не была представлена контрольная группа; определение ВПЧ проводилось методом иммуноферментного анализа, Hybrid Capture II или секвенированием.

В общей сложности было отобрано 17 исследований «случай-контроль», удовлетворяющих всем

вышеуказанным требованиям, с общим включением 1912 образцов опухолевой ткани рака пищевода и 2206 контрольных образцов (во всех включенных исследованиях в качестве контроля использовалась нормальная ткань пищевода).

На рисунке 2 представлена блок-схема, описывающая выбор исследований для включения в метаанализ. В таблице 1 в хронологическом порядке представлены исследования, собранные для проведения данного метаанализа. Метаанализ был проведен при помощи программы Meta-Essentials_1.5. Результат метаанализа представлен на рисунке 3.

Показано, что суммарный относительный риск (RR) риск развития плоскоклеточного рака пищевода при папилломавирусной инфекции составил 1,22 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,35; $p = 0,000023$). Показатель гетерогенности выборки I^2 был равен 88,3 %, Cochrane Q-test составил $p_0 = 2,6 \times 10^{-21}$, при необходимом уровне $p < 0,1$, поэтому была использована Random-модель. Воронкообразный график не показывает



Рисунок 2. Блок-схема выбора исследований для включения в метаанализ

Figure 2. Flow chart for selecting studies for inclusion in meta-analysis

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при плоскоклеточном раке пищевода с нормальной тканью в качестве контроля

Table 1. Human papilloma virus prevalence in oesophageal squamous cell cancer with normal tissue as control

Автор, год публикации <i>Author, year of publication</i>	Страна <i>Country</i>	Генотип ВПЧ <i>Genotype of HPV</i>	Опухолевая ткань <i>Tumor tissue</i>		Контроль <i>Controls</i>		<i>p</i>
			Всего <i>Total</i>	ВПЧ+ <i>HPV+</i>	Всего <i>Total</i>	ВПЧ+ <i>HPV+</i>	
Fidalgo P.O. et al., 1995 [15]	Португалия <i>Portugal</i>	16, 18	17	9	8	5	0,695
Cao B. et al., 2005 [16]	Китай <i>China</i>	16, 18	265	207	357	203	$3,627 \times 10^{-8}$
Bahnassy A.A. et al., 2005 [26]	Египет <i>Egypt</i>	16, 18, 11	50	27	50	12	0,004
Katiyar S. et al., 2005 [27]	Индия <i>India</i>	16, 18	101	19	26	1	0,073
Moradi A. et al., 2006 [24]	Иран <i>Iran</i>	6, 16, 18, 66, 52,	85	42	31	18	0,529
Zhang D. et al., 2010 [23]	Китай <i>China</i>	16, 18, 58	70	35	60	19	0,049
Antonsson A. et al., 2010 [25]	Австралия <i>Australia</i>	16, 35	222	8	55	0	0,218
Guo F. et al., 2012 [35]	Китай <i>China</i>	16, 18, 58, 57, 3, 94, 27	300	93	900	61	1×10^{-24}
Hu J.M. et al., 2013 [33]	Китай <i>China</i>	16	150	55	150	24	0,000072
Liyanage S.S. et al., 2014 [6]	Австралия <i>Australia</i>	16	99	1	100	0	1
Cui X. et al., 2014 [28]	Китай <i>China</i>	16, 18, 35, 52, 6, 11, 43	183	58	89	8	0,000035
Georgantis G. et al., 2015 [17]	Греция <i>Greece</i>	11, 31	19	2	30	0	0,145
Yahyapour Y. et al., 2016 [31]	Иран <i>Iran</i>	11, 16, 45, 35, 52, 39, 45, 59, 33, 56, 58	51	16	45	20	0,210
Pastrez P.R.A. et al., 2017 [29]	Бразилия <i>Brazil</i>	51, 31, 66, 56, 18, 16, 26	87	10	87	2	0,032
Mohammadpour B. et al., 2019 [30]	Иран <i>Iran</i>	16, 18, 31, 33	43	15	43	8	0,143
Sadeghian Z. et al., 2022 [32]	Иран <i>Iran</i>	16, 18	70	20	70	0	$3,9142 \times 10^{-7}$
Burassakarn A. et al., 2023 [5]	Таиланд <i>Thailand</i>	16, 18, 58	100	45	105	23	0,0006
Всего / <i>Total</i>			1912	662	2206	404	0,000023

Примечание: ВПЧ — вирус папилломы человека.

Note: HPV — human papillomavirus.

значимую асимметрию (рис. 3), и, согласно тесту Бегга, в этом метаанализе не было значимой систематической ошибки публикаций ($p = 0,621$). Однако результат теста Эггера не был значимым ($p = 0,294$).

На следующем этапе был проведен подгрупповой анализ данных в зависимости от этнического происхождения пациентов (табл. 2).

Установлено, что наибольший риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ

наблюдается у пациентов азиатских этнических групп ($RR = 1,34$; 95% ДИ: 1,26–1,42; $p = 0,042$). У арабской этнической группы данный показатель составил 1,27 (95% ДИ: 1,09–1,48; $p = 0,005$), а у пациентов европейских этнических групп — 1,02 (95% ДИ: 0,99–1,06; $p = 0,232$), не достигая статистически значимых значений. Таким образом, риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ имеет явные этнические особенности.

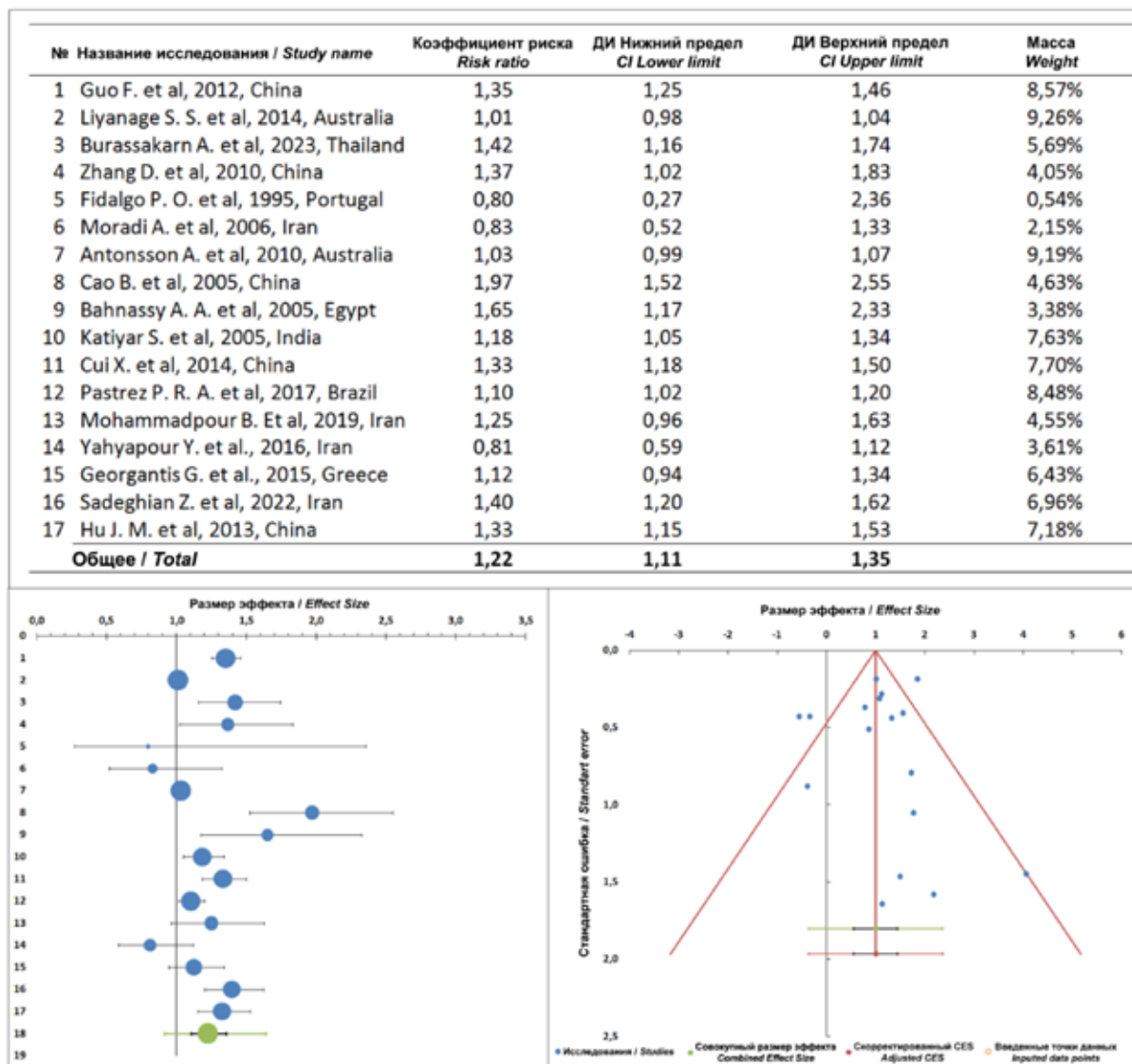


Рисунок 3. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода

Figure 3. Results of a meta-analysis of the association of papillomavirus infection with oesophageal squamous cell cancer risk

Обсуждение

Согласно результатам проведенного метаанализа распространенность ВПЧ в опухолевой ткани пищевода составляет 34,6 % случаев, при этом в образцах контрольной группы ВПЧ был обнаружен в 18,3 % случаев. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований. Так, в работе S.S. Liyanage et al. ВПЧ был установлен в 35 % образцов опухолевой ткани и в 27 % контрольных образцов [36]. При этом в исследовании J.L. Petrick et al. распространенность вируса папилломы человека различалась в зависимости от метода обнаружения

и составила 17,6–32,2 % [37]. Однако встречаются работы, в которых не было продемонстрировано связи между ВПЧ и плоскоклеточным раком пищевода [38]. Противоречия в исследованиях подчеркивают важность решения этого вопроса. Именно поэтому необходимо учитывать результаты представленного метаанализа, который проводился с соблюдением строгих критериев включения и исключения. Этот анализ позволяет более точно интерпретировать имеющиеся данные и понять, насколько важен ВПЧ в развитии плоскоклеточного рака пищевода.

Таблица 2. Результаты метаанализа связи наличия папилломавирусной инфекции с риском развития плоскоклеточного рака пищевода в зависимости от этнической принадлежности

Table 2. Results of meta-analysis of the association of papillomavirus infection with the risk of oesophageal squamous cell cancer according to ethnicity

№ No.	Авторы исследования, год / Название подгруппы <i>Authors, year / Subgroup name</i>	Страна <i>Country</i>	Отношение рисков <i>Risk Ratio</i>	95% ДИ 95% CI	Масса Weight	<i>p</i> ₀
1	Moradi A. et al., 2006 [10]	Иран <i>Iran</i>	0,83	0,52–1,33	5,62 %	
2	Bahnassy A.A. et al., 2005 [13]	Египет <i>Egypt</i>	1,65	1,17–2,33	10,59 %	
3	Mohammadpour B. et al., 2019 [17]	Иран <i>Iran</i>	1,25	0,96–1,63	17,75 %	
4	Yahyapour Y. et al., 2016 [18]	Иран <i>Iran</i>	0,81	0,59–1,12	11,80 %	
5	Sadeghian Z. et al., 2022 [20]	Иран <i>Iran</i>	1,40	1,20–1,62	54,24 %	
Арабская этническая группа <i>Arab ethnic group</i>			1,27	1,09–1,48	3,02 %	0,005
6	Guo F. et al., 2012 [4]	Китай <i>China</i>	1,35	1,25–1,46	40,65 %	
7	Burassakarn A. et al., 2023 [6]	Таиланд <i>Thailand</i>	1,42	1,16–1,74	5,91 %	
8	Zhang D. et al., 2010 [8]	Китай <i>China</i>	1,37	1,02–1,83	2,91 %	
9	Cao B. et al., 2005 [12]	Китай <i>China</i>	1,97	1,52–2,55	3,73 %	
10	Katiyar S. et al., 2005 [14]	Индия <i>India</i>	1,18	1,05–1,34	16,72 %	
11	Cui X. et al., 2014 [15]	Китай <i>China</i>	1,33	1,18–1,50	17,58 %	
12	Hu JM. et al., 2013 [21]	Китай <i>China</i>	1,33	1,15–1,53	12,49 %	
Азиатская этническая группа <i>Asian ethnic group</i>			1,34	1,26–1,42	14,87 %	0,042
13	Liyanage S.S. et al., 2014 [5]	Австралия <i>Australia</i>	1,01	0,98–1,04	57,58 %	
14	Fidalgo P.O. et al., 1995 [9]	Португалия <i>Portugal</i>	0,80	0,27–2,35	0,04 %	
15	Antonsson A. et al., 2010 [11]	Австралия <i>Australia</i>	1,03	0,99–1,07	34,28 %	
16	Pastrez P.R.A. et al., 2017 [16]	Бразилия <i>Brazil</i>	1,10	1,02–1,20	6,58 %	
17	Georgantis G. et al., 2015 [19]	Греция <i>Greece</i>	1,12	0,94–1,34	1,51 %	
Европеоидная этническая группа <i>Europoid ethnic group</i>			1,02	0,99–1,06	82,11 %	0,232

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Note: CI — confidence interval.

В ходе проведения исследования было замечено, что наиболее часто встречающимся генотипом вируса папилломы человека является именно ВПЧ 16-го типа, на втором месте по встречаемости находится ВПЧ 18-го типа. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ. Было показано, что ВПЧ 16-го типа является наиболее часто выявляемым генотипом ВПЧ [37–40]. При этом ВПЧ 16-го типа обнаруживается более чем в два раза чаще по сравнению с ВПЧ

18-го генотипа [37, 40]. В совокупности эти два генотипа составляют большой процент распространенности — более 80 % ВПЧ в инфицированных образцах рака пищевода [40].

В исследовании G. Georgantis et al. преобладающими являются генотипы ВПЧ 31-го и ВПЧ 11-го типов [17]. Данную особенность можно объяснить тем, что Греция является регионом с низким риском развития плоскоклеточного рака пищевода, связанного с ВПЧ, а также малой выборкой

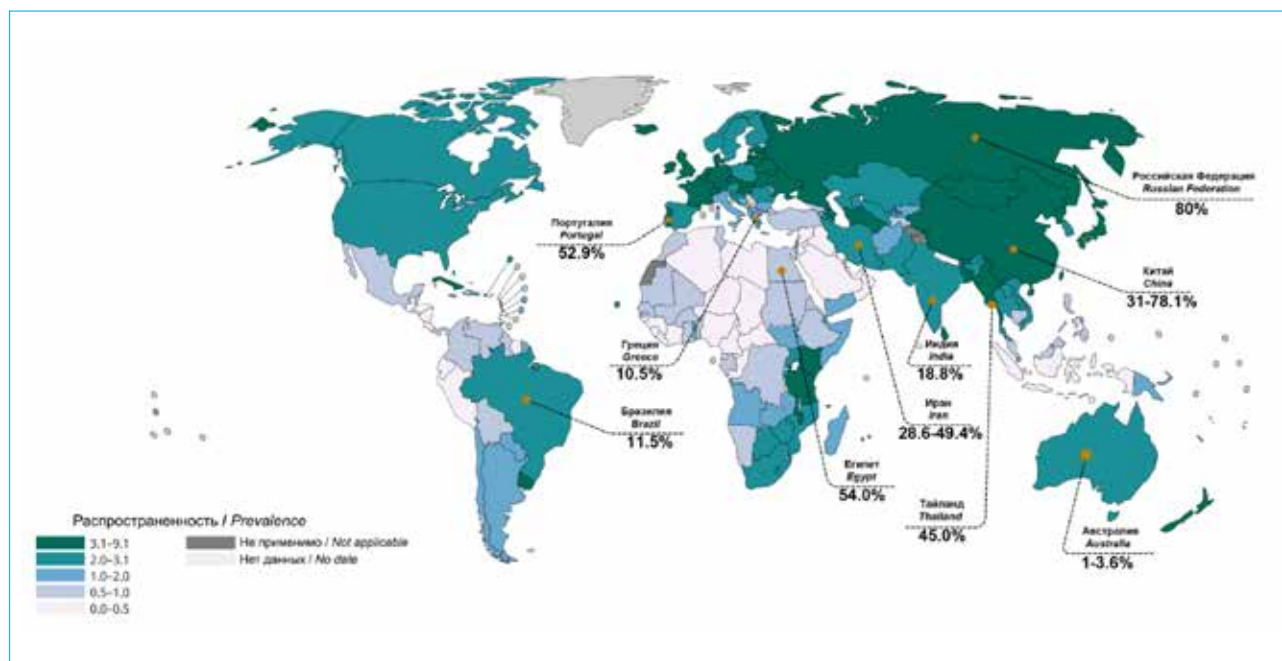


Рисунок 4. Частота встречаемости рака пищевода в мире (процентами обозначена средняя частота встречаемости данной онкопатологии в странах, представленных в таблице 1)

Figure 4. Incidence of oesophageal cancer worldwide (percentages indicate the average incidence of cancer in the countries presented in Table 1)

пациентов, включенных в представленное исследование. По результатам этого исследования можно предположить, что ВПЧ не является значимым этиологическим фактором плоскоклеточного рака пищевода среди греческой популяции [17].

Учитывая данные исследований, включенных в метаанализ, можно сказать, что встречаемость плоскоклеточного рака пищевода сильно отличается в зависимости от региона [39, 41]. На рисунке 4 показана частота встречаемости данной онкопатологии во всем мире.

Хотя географические различия в распространенности ВПЧ, наблюдаемые при данной онкопатологии, заметны, нельзя ожидать, что ВПЧ полностью сможет их объяснить, поскольку на сегодняшний день существует несколько предполагаемых факторов риска плоскоклеточного рака пищевода, включая пищевые привычки, употребление табака и алкоголя, загрязнение окружающей среды, различные генетические факторы, а также семейный анамнез [39].

В проведенном метаанализе был обнаружен высокий риск развития данной онкопатологии в связи с папилломавирусной инфекцией у азиатов ($RR = 1,34$; 95% ДИ: 1,26–1,42) и арабов ($RR = 1,27$; 95% ДИ: 1,09–1,48). В метаанализе 2016 г. была показана схожая картина оценки риска развития плоскоклеточного рака пищевода для азиатских стран (отношение шансов (ОШ) — 1,63; 95% ДИ: 1,29–2,04). При этом не было систематической ошибки публикаций, что указывает на высокую надежность полученных результатов [39].

В метаанализе 2019 г. было показано, что в Иране, относящемся к арабским странам, ОШ составило 3,03 (95% ДИ: 1,42–6,45) [41]. Подобные несоответствия в показателях выявления ВПЧ между исследованиями также могут быть связаны и с различными методами обнаружения вируса, а также тем, что в этих анализах использовался показатель отношения шансов, который всегда выше относительного риска. Согласно представленным данным важно отметить, что ВПЧ является значимым фактором заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода в регионах с высоким риском развития данной онкопатологии. Учитывая данные, полученные нами в ходе проведения метаанализа, риск развития плоскоклеточного рака пищевода при ВПЧ является статистически значимым у азиатской и арабской этнических групп.

Закключение

Несмотря на противоречивые данные о роли папилломавирусной инфекции в возникновении и прогрессировании плоскоклеточного рака пищевода, метаанализ вносит существенный вклад в ответ на вопрос о связи вируса папилломы человека с данным видом онкопатологии. Проведенный метаанализ подтвердил, что эта связь имеет этнические особенности. Исходя из полученных результатов папилломавирусную инфекцию стоит рассматривать как потенциальный фактор риска возникновения плоскоклеточного рака пищевода.

Литература / References

- Li S., Luk H.Y., Xia C., Chen Z., Chan P.K.S., Boon S.S. Oesophageal carcinoma: The prevalence of DNA tumour viruses and therapy. *Tumour Virus Res.* 2022;13:200231. DOI: 10.1016/j.tvr.2021.200231
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., 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. DOI: 10.3322/caac.21660
- Rajendra K., Sharma P. Viral pathogens in oesophageal and gastric cancer. *Pathogens.* 2022;11(4):476. DOI: 10.3390/pathogens11040476
- Mbatha S., Hull R., Dlamini Z. Exploiting the molecular basis of oesophageal cancer for targeted therapies and biomarkers for drug response: Guiding clinical decision-making. *Biomedicines.* 2022;10(10):2359. DOI: 10.3390/biomedicines10102359
- Burassakarn A., Pientong C., Tongchai P., Wongjam-pa W., Poosari A., Udomsin A., et al. Epidemiological evidence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in northeastern Thailand: A case-control study. *Front Microbiol.* 2023;14:1146322. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1146322
- Liyanage S.S., Segelov E., Malik A., Garland S.M., Tabrizi S.N., Cummins E., et al. A case-control study of the role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma in Australia. *J Oncol.* 2014;2014:236482. DOI: 10.1155/2014/236482
- Wang W.J., Wu M.J., Ren J.L., Xie P., Chang J., Hu G.M., et al. p16INK4a is not a reliable screening marker of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2016;31(4):e431–9. DOI: 10.5301/ijbm.5000213
- Huang F.L., Yu S.J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210–5. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005
- Taghavi N., Biramijamal F., Sotoudeh M., Khademi H., Malekzadeh R., Moaven O., et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2010;10:138. DOI: 10.1186/1471-2407-10-138
- Liyanage S.S., Segelov E., Garland S.M., Tabrizi S.N., Seale H., Crowe P.J., et al. Role of human papillomaviruses in esophageal squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2013;9(1):12–28. DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01555.x
- Guo T., Kang S.Y., Cohen E.E.W. Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:966899. DOI: 10.3389/fonc.2022.966899
- Nauta I.H., Heideman D.A., Brink A., van der Steen B., Bloemena E., Koljenović S., et al. The unveiled reality of human papillomavirus as risk factor for oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;149(2):420–30. DOI: 10.1002/ijc.33514
- Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Thrumurthy S.S., Mughal M. Oesophageal cancer: Risks, prevention, and diagnosis. *BMJ.* 2019;366:14373. DOI: 10.1136/bmj.14373
- Rajendra S., Pavey D., McKay O., Merrett N., Gautam S.D. Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: A concise review. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):36–48. DOI: 10.1111/nyas.14509
- Fidalgo P.O., Cravo M.L., Chaves P.P., Leitão C.N., Mira F.C. High prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and matched normal esophageal mucosa. Assessment by polymerase chain reaction. *Cancer.* 1995;76(9):1522–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1522::AID-CNCR2820760904>3.0.CO;2-3
- Cao B., Tian X., Li Y., Jiang P., Ning T., Xing H., et al. LMP7/TAP2 gene polymorphisms and HPV infection in esophageal carcinoma patients from a high incidence area in China. *Carcinogenesis.* 2005;26(7):1280–4. DOI: 10.1093/carcin/bgi071
- Georgantis G., Syrakos T., Agorastos T., Miliaras S., Gagalis A., Tsoulfas G., et al. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma in Greece. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2352. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2352
- West A.B., Soloway G.N., Lizarraga G., Tyrrell L., Longley J.B. Type 73 human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma: A novel association. *Cancer.* 1996;77(12):2440–4. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2440::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q
- Szentirmay Z., Szántó I., Bálint I., Pólus K., Remenár E., Tamás L., et al. Causal association between human papilloma virus infection and head and neck and esophageal squamous cell carcinoma. *Magy Onkol.* 2002;46(1):35–41.
- Kamangar F., Qiao Y.L., Schiller J.T., Dawsey S.M., Fears T., Sun X.D., et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: Results from a cohort in a high-risk region in China. *Int J Cancer.* 2006;119(3):579–84. DOI: 10.1002/ijc.21871
- Saegusa M., Hashimura M., Takano Y., Ohbu M., Okayasu I. Absence of human papillomavirus genomic sequences detected by the polymerase chain reaction in esophageal and gastric carcinomas in Japan. *Mol Pathol.* 1997;50(2):101. DOI: 10.1136/mp.50.2.101
- Syrjänen K., Pyrhönen S., Aukee S., Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: A tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982;5(4):291–6.
- Zhang D., Zhang Q., Zhou L., Huo L., Zhang Y., Shen Z., et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: A case-control study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):650. DOI: 10.1186/1471-2407-10-650
- Moradi A., Mokhtari-Azad T. Detection of HPV in cancerous and non-cancerous esophageal tissues from Turkmen-Sahra, Iran. *Int J Cancer Res.* 2006;2:113–8.
- Antonsson A., Nancarrow D.J., Brown I.S., Green A.C., Drew P.A., Watson D.I., et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):2080–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0033
- Bahnassy A.A., Zekri A.R.N., Abdallah S., El-Shehaby A.M., Sherif G.M., et al. Human papillomavirus infection in Egyptian esophageal carcinoma: Correlation with p53, p21waf, mdm2, C-erbB2 and impact on survival. *Pathol Int.* 2005;55(2):53–62. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01804.x
- Katiyar S., Hedau S., Jain N., Kar P., Khuroo M.S., Mohanta J., et al. p53 gene mutation and human papillomavirus (HPV) infection in esophageal carcinoma from three different endemic geographic regions of India. *Cancer Lett.* 2005;218(1):69–79. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.09.003
- Cui X., Chen Y., Liu L., Li L., Hu J., Yang L., et al. Heterozygote of PLCE1 rs2274223 increases susceptibility to human papillomavirus infection in patients with esophageal carcinoma among the Kazakh populations. *J Med Virol.* 2014;86(4):608–17. DOI: 10.1002/jmv.23775
- Pastrez P.R.A., Mariano V.S., da Costa A.M., Silva E.M., Scapulatempo-Neto C., Guimarães D.P., et al. The relation of HPV infection and expression of p53 and p16 proteins in esophageal squamous cells carcinoma. *J Cancer.* 2017;8(6):1062–70. DOI: 10.7150/jca.17080
- Mohammadpour B., Khodabandehloo M., Motazaker M. The prevalence and association of human papillomavirus with esophageal cancer in West Azerbaijan, Iran. *Int J Cancer Manag.* 2019;12(11):e90608. DOI: 10.5812/ijcm.90608
- Yahyapour Y., Sadeghi F., Alizadeh A., Rajabnia R., Siadati S. Detection of merkel cell polyomavirus and human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinomas and non-cancerous esophageal samples in Northern Iran. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(4):667–72. DOI: 10.1007/s12253-016-0048-7

32. Sadeghian Z., Bannazadeh Baghi H., Poortahmasebi V., Sadeghi J., Hasani A., Azadi A., et al. Evidence of high-risk human papillomavirus in esophageal cancer in East Azerbaijan province, northwest of Iran. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022;2022:1099477. DOI: 10.1155/2022/1099477
33. Hu J.M., Li L., Chen Y.Z., Pang L.J., Yang L., Liu C.X., et al. Human papillomavirus type 16 infection may be involved in esophageal squamous cell carcinoma carcinogenesis in Chinese Kazakh patients. *Dis Esophagus.* 2013;26(7):703–7. DOI: 10.1111/dote.12009
34. Sur M., Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology.* 1998;30(4):348–54. DOI: 10.1080/00313029800169616
35. Guo F., Liu Y., Wang X., He Z., Weiss N.S., Madeleine M.M., et al. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: A case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(5):780–5. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1206
36. Liyanage S.S., Rahman B., Ridda I., Newall A.T., Tabrizi S.N., Garland S.M., et al. The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69238. DOI: 10.1371/journal.pone.0069238
37. Petrick J.L., Wyss A.B., Butler A.M., Cummings C., Sun X., Poole C., et al. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2369–77. DOI: 10.1038/bjc.2014.96
38. Guo L., Liu S., Zhang S., Chen Q., Zhang M., Quan P., et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5318. DOI: 10.1097/MD.00000000000005318
39. Wang J., Zhao L., Yan H., Che J., Huihui L., Jun W., et al. A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159140. DOI: 10.1371/journal.pone.0159140
40. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2014;142(6):1119–37. DOI: 10.1017/S0950268814000016
41. Mohammadpour B., Rouhi S., Khodabandehloo M., Moradi M. Prevalence and association of human papillomavirus with esophageal squamous cell carcinoma in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2019;48(7):1215–26.

Сведения об авторах

Кравцова Екатерина Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: zdereva.e@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Цыганов Матвей Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Цыденова Ирина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; аспирант кафедры генетики и клеточной биологии Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: tsydenova422@gmail.com;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

Information about the authors

Ekaterina A. Kravtsova* — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: zdereva.e@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-7764>

Matvei M. Tsyganov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.
Contact information: tsyganovmm@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>

Irina A. Tsydenova — Junior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Postgraduate of the Department of Genetics and Cell Biology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: tsydenova422@gmail.com;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-3075>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Литвяков Николай Васильевич — доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры физиологии человека и животных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».
Контактная информация: nvlitv72@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Ибрагимова Марина Константиновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; доцент кафедры зоологии позвоночных Биологического института, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: imk1805@yandex.ru;
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Nikolai V. Litviakov — Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University.
Contact information: nvlitv72@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Marina K. Ibragimova — Cand. Sci. (Biol), Senior Researcher at the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Vertebrate Zoology and Ecology of the Biological Institute, National Research Tomsk State University; Associate Professor at the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University.
Contact information: imk1805@yandex.ru;
634009, Tomsk, Kooperativny lane, 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кравцова Е.А., Ибрагимова М.К.
Сбор и обработка материалов: Цыганов М.М., Цыденова И.А.
Статистическая обработка: Литвяков Н.В.
Написание текста: Кравцова Е.А.
Редактирование: Ибрагимова М.К.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Кравцова Е.А.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kravtsova E.A., Ibragimova M.K.
Collection and processing of the material: Tsyganov M.M., Tsydenova I.A.
Statistical processing: Litviakov N.V.
Writing of the text: Kravtsova E.A.
Editing: Ibragimova M.K.
Proof checking and approval with authors: Kravtsova E.A.

Поступила: 06.08.2024 Принята: 29.12.2024 Опубликовано: 28.02.2025
Submitted: 06.08. Accepted: 29.12.2024 Published: 28.02.2025