

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Ф. Мейскенс, Д. Пател

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: КУРЕНИЕ И ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

*Онкологический центр семьи Чао, Калифорнийский университет,
Ирвайн, США*

Цель данной работы — представить последние достижения в исследованиях связи между курением и развитием рака шейки матки. Курение приводит к попаданию в организм чужеродных химических веществ, которые выделяются практически всеми экскреторными органами, в том числе и шейкой матки. Анализ химических веществ, содержащихся в цервикальной слизи курящих женщин, выявил целый ряд мутагенов и канцерогенов. Наиболее значимым фактором риска рака шейки матки являются онкогенные типы вируса папилломы человека. Представлена роль курения в прогрессии рака шейки матки и его влияние на исход лечения этого заболевания. Установлено, что отказ от курения во время лечения рака шейки матки может удвоить шансы на выживание. Показано, что курение повышает риск рака шейки матки, особенно если женщина начала курить в молодом возрасте, когда эпителий шейки матки наиболее уязвим для инфекции, вызываемой вирусом папилломы человека, и токсических веществ. Предполагается, что в будущем с профилактической и лечебной целью будет проводиться вакцинация против вируса папилломы человека, что позволит эффективно предупреждать рак шейки матки. Несмотря на это, уже сегодня консультирование по вопросу отказа от курения должно обязательно включать обсуждение риска рака шейки матки.

Ключевые слова: курение, рак шейки матки, вирус папилломы человека, профилактика.

Согласно последним данным, рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место среди злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста. Ежегодно диагностируют 466 000 новых случаев этого заболевания и 232 000 случаев смерти от него. РШМ распространен во всем мире, но особенно в странах Африки и Южной Америки. В 2005 г. в США выявлено 10 370 новых больных РШМ и 3710 женщины умерли от этой злокачественной опухоли [11]. Сравнительно низкие заболеваемость и смертность в США объясняются ранней диагностикой с помощью цитологического исследования мазков с шейки матки.

Установлено, что для развития предраковых изменений и рака шейки необходимы определенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). Это лишенный оболочки вирус, содержащий двухцепочечную ДНК. Распространенность инфекции, вызываемой ВПЧ, в мире составляет 9—13%. Это означает, что ВПЧ инфицированы около 630 млн чел., причем распространенность инфекции имеет географические особенности (табл. 1) [1; 3; 4; 7; 24; 25; 32].

Таблица 1

Расчетная распространенность инфекции, вызываемой ВПЧ, среди женщин 30—45 лет в некоторых географических зонах [1; 3; 4; 7; 24; 25; 32]

Район	Распространенность, %
Онтарио (Канада)	13,3
Штат Морелос (Мексика)	14,5
Раймс (Франция)	15,3
Конкордия (Аргентина)	16,6
Провинция Шанкси (Китай)	18,0
Санкт-Петербург (Россия)	29,0
Хараре (Зимбабве)	40,2—41,6

На сегодняшний день известно более 100 типов ВПЧ, 30—40 из них относят к аногенитальным. В свою очередь 15—20 из них считают онкогенными [31; 36]. Это типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и 58 [28]. У больных РШМ чаще

всего выявляют ВПЧ типа 16 (54%) и 18 (13%) [8]. Несмотря на то что присутствие ВПЧ — неперенное условие для развития РШМ, изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности у большинства инфицированных не возникают. Это указывает на то, что для развития злокачественной опухоли необходимы кофакторы. Считается, что такими кофакторами могут быть курение, прием пероральных контрацептивов и многочисленные беременности. В последнее время внимание исследователей привлекает изучение роли курения в прогрессировании изменений плоского эпителия низкой степени злокачественности.

Цель этой работы — осветить последние достижения в исследованиях связи между курением и развитием РШМ, прояснить роль курения в прогрессировании заболевания и представить доказательства того, что ограничение курения является важным методом профилактики РШМ.

ВПЧ и РШМ

Открытие роли ВПЧ в развитии РШМ связано с развитием клеточных, молекулярных и иммунологических исследований за последние 20 лет. Клонирование ВПЧ после выявления его ДНК в опухолевой ткани при РШМ позволило установить наличие огромного числа его типов. К. U. Jensen и A. R. Shaw первыми осветили механизмы клеточной трансформации под действием ВПЧ и представили развернутые эпидемиологические данные [19]. Вслед за этим онкогенными были признаны 15—20 типов ВПЧ. Типы 6, 11, 40, 42—44 и 54 являются неонкогенными, типы 6 и 11 чаще всего выявляют при остроконечных кондиломах.

Недавние исследования показали, что инфекция, вызываемая ВПЧ онкогенных типов, — наиболее значимый фактор риска РШМ. Исследование 923 образцов опухолевой ткани из 22 стран продемонстрировало, что ДНК ВПЧ выявляют в 99,7% случаев РШМ повсеместно [9; 35]. Таким образом, онкогенные типы ВПЧ необходимы для развития РШМ. К сожалению, женщины обычно не знают о связи между ВПЧ и РШМ. По данным опроса, проведенного в Бельгии, 4,5% женщин считают, что основную роль в развитии этого заболевания играют генетические факторы, и только 3,1% (5 опрошенных) упомянули ВПЧ [2].

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ РШМ

Естественное течение РШМ представляет собой последовательный процесс, каждый этап которого характеризуется определенными цитологическими и гистологическими изменениями. Инфицирование ВПЧ происходит половым путем. У молодых инфекция выявляется в 10—15% случаев. После инфицирования полные копии ВПЧ обнаруживают в виде эписом в эпителиальных клетках шейки матки. Здесь вирус завершает свой жизненный цикл. Во многих случаях инфекция исчезает самостоя-

тельно, не вызывая значимых цитологических изменений. При инфекции, вызываемой ВПЧ неонкогенных типов, вирус исчезает из организма в среднем через 6—9 мес после заражения. Однако полные вирусные частицы могут вызывать изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности, которые выявляют при цитологическом исследовании мазков с шейки матки. При гистологическом исследовании биоптата шейки матки в этом случае ставят диагноз CIN I (*cervical intraepithelial neoplasia* — интраэпителиальная неоплазия шейки матки). Риск развития изменений плоского эпителия высокой степени злокачественности при этом низкий.

У некоторых больных ДНК ВПЧ интегрируется в геном эпителиальных клеток, в результате чего развиваются изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности, или умеренная и тяжелая дисплазия [6; 13]. Последние возникают только на фоне изменений плоского эпителия низкой степени злокачественности, вызванных ВПЧ онкогенных типов. При наличии изменений плоского эпителия низкой степени злокачественности, вызванных ВПЧ онкогенных типов, в отсутствие лечения в течение 6—24 мес может развиваться CIN II—III. **Наиболее тяжелое предраковое заболевание шейки матки — CIN III. Развитие инвазивного РШМ на фоне CIN II—III занимает в среднем 10 лет [5; 16].** Для возникновения и развития CIN III требуется персистирующая инфекция, вызываемая ВПЧ онкогенных типов [29]. Основным барьером на пути раннего выявления РШМ является отсутствие эффективных программ профилактики и скрининга РШМ в развивающихся странах, где наиболее распространено это заболевание.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВПЧ

Был проведен ряд исследований эффективности вакцин против ВПЧ, которые могут предупреждать заражение ВПЧ и в итоге РШМ. На сегодняшний день известны 2 типа таких вакцин: профилактические и лечебные.

Цель профилактических вакцин — предупредить заражение ВПЧ, воздействуя на вирус вне клеток. Такие вакцины содержат эпитопы нативных белков и стимулируют продукцию антител иммунной системой. Антитела запускают гуморальный иммунный ответ, в котором участвуют лимфоциты CD4 и молекулы HLA класса II. К профилактическим вакцинам относятся, например, VLP-вакцины (*virus-like particle* — вирусоподобная частица).

Лечебные вакцины нацелены на инфицированные ВПЧ эпителиальные клетки. Они представляют собой эпитопы процессированных пептидов HLA. **Лечебные вакцины стимулируют образование цитотоксических лимфоцитов, которые опосредуют клеточный иммунный ответ (в нем участвуют лимфоциты CD8 клетки и молекулы HLA класса I). Лечебными являются пептидные вакцины и ДНК-вакцины из онкогенов E6 и E7 ВПЧ. Однако эффективных лечебных вакцин пока нет.**

Результаты последних клинических исследований профилактических вакцин подтверждают возможность их клинического применения. Первое крупное рандомизированное двойное слепое исследование проведено **L. A. Koutsky и соавт. [21]. В нем приняли участие 2392 женщины.** Случайным образом их делили на 2 группы: в одной назначали 3 дозы **VLP-вакцины L1 против ВПЧ** типа 16, в другой — 3 дозы плацебо. Через определенные промежутки времени получали материал для исследования ДНК ВПЧ. Медиана периода наблюдения составила 17,4 мес. Инфекцию, вызываемую ВПЧ типа 16, выявили у 3,8% женщин, получавших плацебо. В группе получавших вакцину она отсутствовала. В аналогичном рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором участвовали 1113 женщин, показано, что бивалентная вакцина против ВПЧ типов 16 и 18 предупреждает заражение ВПЧ этих типов в 91,6% случаев и персистирующую инфекцию — в 100% случаев [14]. Вакцинация против ВПЧ предупреждает заражение ВПЧ онкогенных типов в будущем.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ РШМ

Как известно, канцерогены, содержащиеся в табаке, не только разными способами распространяются по организму человека, но и могут секретироваться, например железами шейки матки. В 1992 г. в исследовании, в котором приняли участие 50 больных РШМ, показано, что никотин присутствует в цервикальной слизи 100% курящих больных, котинин — 84% [26]. Эти данные подтверждают связь между курением и РШМ.

Факторы риска, связанные с курением, могут оказывать значительное влияние на развитие РШМ. В метаанализ, проведенный Организацией международного сотрудничества в области эпидемиологии рака шейки матки, включены 23 эпидемиологических исследования и 13 541 больная (табл. 2) [18]. Установлено, что у продолжающих курить относительный риск РШМ (1,6) выше, чем у бросивших (1,12). Среди курящих женщин риск РШМ выше, если они начали курить в молодом возрасте и курят много (число сигарет за день). Продолжительность курения не влияет на риск РШМ у курящих женщин. Эти данные позволили заключить, что курение — значимый фактор риска РШМ.

В метаанализе прослежен также относительный риск РШМ в зависимости от курения и других факторов. РШМ может быть плоскоклеточным (90% случаев) и железистым. Курение повышает риск только плоскоклеточного РШМ. Относительный риск РШМ оценивали по сравнению с некурящими. Стандартизацию проводили по исследованиям, возрасту больных на момент диагноза, числу половых партнеров, продолжительности применения пероральных контрацептивов, возрасту начала половой жизни, числу родов. Обнаружено, что относительный риск плоскоклеточного РШМ для продолжающих курить, куривших в прошлом и никогда не куривших соста-

Таблица 2

Относительный риск рака шейки матки у курящих^a

Факторы риска	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Курение (инвазивный рак)	1,46	0,92
Курение (рак <i>in situ</i> / CIN III)	1,83	0,81
Продолжительность курения, годы		
менее 10	1,50	1,08
10—19	1,53	0,73
20 и более	1,67	0,78
Количество сигарет, выкуриваемых в сутки		
менее 5	1,18	1,00
5—14	1,54	0,74
15 и более	1,98	0,97
Наличие онкогенных типов ВПЧ (ПЦР)	1,87	0,70
Наличие онкогенных типов ВПЧ (положительный результат исследования)	1,95	1,06
Возраст начала курения, годы		
20 и старше	1,35	0,86
16—19	1,66	0,93
моложе 16	2,00	0,84

^a Относительный риск стандартизован по исследованиям, возрасту больных на момент диагноза, числу половых партнеров, продолжительности применения пероральных контрацептивов, возрасту начала половой жизни, числу родов. Доверительный интервал 95%.

вил 1,69; 1,17 и 1,00 соответственно. Относительный риск аденокарциномы шейки матки от курения на момент обследования или в прошлом не зависел. Сходные закономерности отмечены для плоскоклеточного и железистого рака *in situ*.

Для продолжающих курить с относительным риском плоскоклеточного РШМ положительно коррелировала интенсивность курения. Наиболее высокий относительный риск отмечен у женщин, выкуривающих в сутки более 15 сигарет. Выявлена также связь между относительным риском плоскоклеточного РШМ и возрастом начала курения. Наиболее высоким он оказался у продолжающих курить женщин, которые начали курить в возрасте до 16 лет (2,41), наименьшим — у тех, кто начал курить в возрасте 20 лет и старше (1,35). Продолжительность

курения не оказывала существенного влияния на относительный риск как инвазивного РШМ, так и CIN III.

Среди женщин, инфицированных ВПЧ онкогенных типов, относительный риск плоскоклеточного РШМ был наиболее высоким у продолжающих курить (2,09). Риск аденокарциномы шейки матки в этой группе женщин не повышался.

В целом результаты этого крупного метаанализа демонстрируют, что у курящих женщин повышен риск плоскоклеточного РШМ, причем некоторые факторы повышают его еще больше. Однако курение при РШМ является не только фактором риска, но и фактором, способствующим опухолевой прогрессии и влияющим на эффективность лечения (см. ниже).

КУРЕНИЕ И ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Курение может ускорять развитие РШМ у инфицированных ВПЧ женщин с патологией шейки матки. В поперечном исследовании, в которое были включены 100 молодых бразильских женщин с патологией при цитологическом исследовании мазков с шейки матки продемонстрировано, что длительность курения и наличие онкогенных типов ВПЧ статистически достоверно повышали вероятность выявления CIN II—III у продолжающих курить [30]. Это указывает на синергизм курения и ВПЧ. В исследовании «случай — контроль», проведенном G. Y. Ho и соавт., участвовали 258 женщин [17]. Авторы оценили риск выявления CIN I и CIN II—III в зависимости от числа сигарет, выкуриваемых в сутки. Установлено, что у женщин, выкуривающих менее 10 сигарет в сутки, относительный риск CIN III составляет 1,49, а у выкуривающих более 10 сигарет — 3,35. Эти данные указывают на то, что курение является кофактором опухолевой прогрессии.

K. McIntyre-Seltman и соавт. провели клиническое исследование эффективности лечения 5060 женщин, у которых выявлена патология при цитологическом исследовании мазков с шейки матки [27]. Авторы пришли к заключению, что относительный риск CIN III у продолжающих курить больных с изменениями плоского эпителия низкой степени злокачественности, инфицированных ВПЧ онкогенных типов, составляет 3,2. Следовательно, тип ВПЧ может не быть наиболее значимым фактором, определяющим прогрессию дисплазии, и последняя может в большей степени зависеть от того, курит женщина или нет. Поскольку у курящих женщин, инфицированных ВПЧ, инвазивный РШМ на фоне предраковых заболеваний развивается быстрее, чем у некурящих, курение, по-видимому, усугубляет и ускоряет канцерогенез. Таким образом, прекращение курения имеет большое значение для предупреждения развития инвазивного РШМ на фоне предраковых заболеваний. По данным A. Szarewsky и соавт., прекращение курения может приводить к уменьшению площади поражения шейки матки [33].

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РШМ

Имеются данные о том, что курение влияет на результаты лечения РШМ и что отказ от курения во время лечения может почти удвоить вероятность выздоровления. В одном из первых исследований «случай — контроль», посвященных этой проблеме, приняли участие 1300 пациенток [22]. Показано, что 5-летняя выживаемость некурящих больных РШМ I—II стадий составляет 63,4%, а курящих — 53,9%. При III—IV стадиях 5-летняя выживаемость составила 33,9 и 20,3% соответственно. Однако в другом исследовании «случай — контроль», в которое была включена 91 больная РШМ, 5-летняя общая выживаемость и 5-летняя выживаемость в отсутствие прогрессирования у курящих и некурящих больных статистически достоверно не различались [12]. Несмотря на то что дизайн этих исследований имел целый ряд недостатков, они указали на возможную связь между курением и результатом лечения РШМ.

В недавнем исследовании S. E. Waggoner и соавт. изучена связь между курением и прогнозом местнораспространенного РШМ в рамках кооперированного рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности химиолучевого лечения с включением цисплатина или фторурацила [34]. Не получавшие ранее лечение больные РШМ были разделены на 3 группы в зависимости от стадии (IIB, IIB или IVA) и курения (определяли со слов больных и по результатам исследования котинина в моче). Если факт курения отмечали со слов больных, стандартизованный по остальным факторам прогноза риск прогрессирования заболевания составил 1,35, если факт курения подтверждали результатами исследования котинина в моче, то — 1,34. Стандартизованный риск смерти от РШМ составил 1,51 и 1,57 соответственно. Медиана продолжительности жизни (по методу Каплана—Мейера) у некурящих пациенток была на 15 мес больше, чем у больных, у которых факт курения отмечали с их слов, и на 20 мес больше, чем у больных, у которых факт курения подтверждали результатами исследования котинина в моче (отношение рисков 1,57, $p = 0,04$). Авторы пришли к заключению, что с учетом распространенности курения эта привычка ухудшает общую выживаемость больных местнораспространенным РШМ, получающих химиолучевое лечение.

Возможные причины снижения выживаемости курящих больных РШМ

Многие химические вещества, содержащиеся в табаке, обнаруживают в цервикальной слизи курящих больных РШМ. Имеющиеся данные указывают на то, что интенсивность и продолжительность курения влияют на прогрессирование предраковых заболеваний шейки матки и развитие инвазивного РШМ. Механизм этого явления точно не известен, однако существует ряд гипотез. Одно из возможных объяснений — ослабление иммунитета в результате курения. У курящих отмечают-

ся уменьшение числа **НК-лимфоцитов**, угнетение клеточного иммунитета и ускорение опухолевой прогрессии. Другая гипотеза учитывает нарушение оксигенации тканей. Курение снижает доставку кислорода в ткани вследствие вазоконстрикции и повышения уровня карбоксигемоглобина, что приводит к локальной гипоксии. Это способствует резистентности опухоли к лучевой терапии, которая является основным методом лечения большинства больных РШМ.

Другая группа гипотез связана с повреждением ДНК и развитием лекарственной устойчивости и их влиянием на чувствительность опухоли к лучевой терапии (рис. 1). Эти объяснения основаны на предположении, что курение влияет на взаимодействие ВПЧ и организма человека. Поскольку известно, что никотин проникает в цервикальную слизь и эпителиальные клетки шейки матки экспрессируют **N-холинорецепторы**, согласно одной из гипотез, никотин стимулирует **N-холинорецепторы**, которые повышают экспрессию факторов транскрипции семейства AP-1, а это, в свою очередь, стимулирует экспрессию онкогенов ВПЧ. Значительная выработка продуктов онкогенов способствует малигнизации посредством изменения клеточного цикла эпителиальных клеток. Согласно другим гипотезам, определенные канцерогены табачного дыма, в частности нитрозамины, повышают рекомбинацию ДНК в ядрах эпителиальных клеток шейки матки. Это усиливает интеграцию ДНК ВПЧ в геном эпителиальных клеток, в результате чего повышается транскрипция онкогенов и увеличивается синтез их продуктов.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАБАЧНОГО ДЫМА

По данным некоторых исследований, помимо активного курения риск предраковых заболеваний шейки матки на фоне инфекции, вызываемой ВПЧ, повышает также пассивное курение. Если курит муж, то относительный риск инвазивного РШМ у женщины повышается на 30% [10]. У подвергающихся воздействию пассивного курения уровни котинина и неметаболизированного ни-

котина в цервикальной слизи превышают таковые в крови [15; 20]. Табачные канцерогены вызывают патологию шейки матки, поскольку многие из них, например нитрозамины, не имея специальных механизмов транспорта, легко проникают в эпителиальные клетки шейки матки из цервикальной слизи. Кроме того, некоторые исследования показали, что повышение риска РШМ может быть обусловлено курением полового партнера за счет того, что табачные канцерогены попадают в цервикальную слизь из спермы [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует большое число доказательств связи между курением и развитием РШМ, прогрессированием предраковых заболеваний шейки матки и ухудшением результатов лучевой терапии при распространенном РШМ. Однако следует отметить, что доказательства I уровня крайне ограничены. Рандомизированные исследования по этим проблемам трудновыполнимы, поскольку эффект после воздействия факторов риска можно оценить лишь спустя многие годы. Большинство опубликованных работ представляют доказательства более низкого уровня, поскольку это результаты когортных исследований или исследований «случай — контроль». Однако получение сходных результатов в целом ряде исследований подтверждает правильность сделанных выводов.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, хотя ВПЧ и необходим для развития РШМ, присутствие табачных канцерогенов в цервикальной слизи может повышать экспрессию вирусных онкогенов, вероятность прогрессирования предраковых заболеваний шейки матки и развития инвазивного РШМ. Эти эффекты более очевидны при длительном и интенсивном курении. Заражение ВПЧ может предупредить вакцинация. Однако несмотря на эффективность вакцин против ВПЧ, пройдет много лет, прежде чем будет достигнут желаемый охват населения. При пассивном курении и других механизмах передачи канцерогенов отмечается аналогичное, хотя и менее выраженное, чем при активном курении, повы-

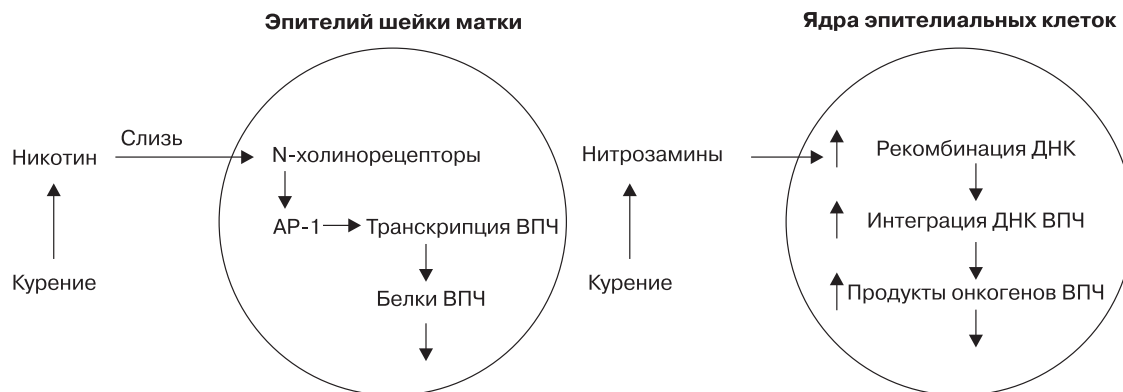


Рисунок 1. Предполагаемый механизм развития рака шейки матки.

шение риска РШМ. При пассивном курении риск РШМ аналогичен таковому для рака легкого. Таким образом, большое внимание в профилактике РШМ следует уделять пропаганде воздержания или отказа от курения как среди мужчин, так и среди женщин, а также ограничению любого воздействия табачного дыма.

Публикация подготовлена по материалам доклада **Ф. Мейскенса «Курение и риск рака шейки матки» на российско-американской конференции «Профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением», проходившей в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 27–29 марта 2006 г.**

Перевод **Н. Милованцевой (Консультативный совет Калифорнийского университета) и Т. П. Казубской (НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН).**

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrova I. N., Lyshchev A. A., Safronnikova N. R. et al. Papillomavirus infection in healthy women from St. Petersburg // *Vopr. Onkol.* — 2000. — Vol. 46, N 2. — P. 175–179.
2. Baay M. F., Verhoeven V., Avonts D. et al. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? // *Sex. Health.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 145–149.
3. Belinson J., Qiao Y. L., Pretorius R. et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 83, N 2. — P. 439–444.
4. Blumenthal P. D., Gaffikin L., Chirenje Z. M. et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2001. — Vol. 72, N 1. — P. 47–53.
5. Bory J. P., Cucherousset J., Lorenzato M. et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 102, N 5. — P. 519–525.
6. Castle P. E., Wacholder S., Lorincz A. T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2002. — Vol. 94, N 18. — P. 1406–1414.
7. Clavel C., Masure M., Bory J. P. et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 84, N 12. — P. 1616–1623.
8. Clifford G. M., Smith J. S., Aguado T. et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 89, N 1. — P. 101–105.
9. Clifford G. M., Smith J. S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 63–73.
10. Coker A. L., Bond S. M., Williams A. et al. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia // *Cancer Detect. Prev.* — 2002. — Vol. 26, N 2. — P. 121–128.
11. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer-Base No. 5. — Lyon: IARC Press, 2001.
12. Fyles A., Voduc D., Syed A. et al. The effect of smoking on tumour oxygenation and treatment outcome in cervical cancer // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. — 2002. — Vol. 14, N 6. — P. 442–446.
13. Goodman A., Wilbur D. C. Case 32-2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, N 16. — P. 1555–1564.
14. Harper D. M., Franco E. L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364, N 9447. — P. 1757–1765.

15. Hellberg D., Nilsson S., Haley N. J. et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158. — P. 910–913.
16. Ho G. Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, N 7. — P. 423–428.
17. Ho G. Y., Kadish A. S., Burk R. D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 281–285.
18. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118, N 6. — P. 1481–1495.
19. Jansen K. U., Shaw A. R. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer // *Annu. Rev. Med.* — 2004. — Vol. 55. — P. 319–331.
20. Jones C. J., Schiffman M. H., Kurman R. et al. Elevated nicotine levels in cervical lavages from passive smokers // *Am. J. Public Health.* — 1991. — Vol. 81. — P. 378–379.
21. Koutsky L. A., Ault K. A., Wheeler C. M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347, N 21. — P. 1645–1651.
22. Kucera H., Enzelsberger H., Eppel W. et al. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 1. — P. 1–4.
23. Kulikauskas V., Blaustein D., Ablin R. J. Cigarette smoking and its possible effects on sperm // *Fertil. Steril.* — 1985. — Vol. 44. — P. 526–528.
24. Lazcano-Ponce E., Herrero R., Muñoz N. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology // *Int. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 91, N 3. — P. 412–420.
25. Matos E., Loria D., Amestoy G. M. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study // *Sex. Transmis. Dis.* — 2003. — Vol. 30, N 8. — P. 593–599.
26. McCann M. F., Irwin D. E., Walton L. A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1992. — Vol. 1, N 2. — P. 125–129.
27. McIntyre-Seltman K., Castle P. E., Guido R. et al. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenically human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14, N 5. — P. 1165–1170.
28. Muñoz N., Bosch F. X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, N 6. — P. 518–527.
29. Nobbenhuis M. A., Helmerhorst T. J., van den Brule A. J. et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, N 9295. — P. 1782–1783.
30. Roteli-Martins C. M., Panetta K., Alves Vam Siqueira S. A. et al. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 77, N 6. — P. 678–682.
31. Schiffman M., Castle P. E. Human papillomavirus: epidemiology and public health // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2003. — Vol. 127, N 8. — P. 930–934.
32. Sellors J. W., Maony J. B., Kaczorowski J. et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group // *CMAJ.* — 2000. — Vol. 163, N 5. — P. 503–508.
33. Szarewski A., Jarvis M. J., Sasieni P. et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348, N 9028. — P. 682–683.
34. Waggoner S. E., Darcy K. M., Fuhrman B. et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical car-

cinoma treated with chemoradiation: A Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. — 2006. — Vol. 103, N 3. — P. 853—858.

35. Walboomers J. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189, N 1. — P. 1—3.

36. Wiley D. J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 35 (Suppl. 2). — P. S210—S224.

Поступила 15.11.2006

F. Meyskens, D. Patel

**CERVICAL CANCER PREVENTION:
TOBACCO AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS**

Chao Family Comprehensive Cancer Center, Irvine, Usa

The purpose of this paper is to highlight recent findings in the link between smoking and development of cervical cancer. Smoking results in penetration of foreign chemicals into the body that are measurable in discharge from all excretory organs including cervical mucus. Chemical analysis of cervical mucus from smoking women discovered the presence of many mutagens and oncogens. Infection with oncogenic human papilloma virus is the most significant risk factor of cervical cancer. Smoking is shown to have an effect on progression and treatment outcomes of cervical cancer. It is found that cessation of smoking during the treatment for cervical cancer may double the chance to survive. It is also demonstrated that smoking increases the risk of cervical cancer if a woman starts to smoke early in her life when cervical epithelium is most prone to human papilloma virus infection and toxic substances. Human papilloma virus vaccination is proposed as an effective cervical cancer prevention strategy. Nevertheless, promoting the cessation of smoking should mandatory include discussion of the risk of cervical cancer.

Key words: smoking, cervical cancer, human papilloma virus, disease prevention.