

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Гинекология**

**Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде.**

*Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Люстик А.В.*

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва.*

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva1\\_v13.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva1_v13.htm)

**Контактная информация:**

**Рабочий адрес:** 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

Бабаева Наталия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологии  
ФГБУ РНЦРР, +7(4990)1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

Ашрафян Лев Андреевич – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, руководитель  
отделения гинекологии ФГБУ РНЦРР

Антонова Ирина Борисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии  
ФГБУ РНЦРР

Люстик Анна Валерьевна – м.н.с. отделения гинекологии ФГБУ «РНЦРР»

**Контактное лицо:**

Бабаева Наталия Александровна, +7(499)1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

**Резюме**

**Введение:** в работе изучен спектр вирусов папилломы человека, а также произведено определение онкобелка E 7.

**Материалы и методы:** образцы ткани 67 пациенток злокачественными опухолями яичников, 80 больных раком вульвы, 60 больных раком эндометрия, 111 женщин, находившихся в периоде постменопаузы без анамнестических данных о наличии рака любой локализации, в качестве группы контроля.

**Результаты исследования** свидетельствуют о существенной роли инфекционного фактора в патогенезе таких злокачественных опухолей как рак вульвы и эпителиальный рак яичников, в то время как в возникновении рака эндометрия вирусная инфекции не играет существенной роли.

**Ключевые слова:** рак вульвы, эпителиальный рак яичников, рак эндометрия, папилломавирусная инфекция, онкобелок E 7

## **The role of papillomavirus infection in cancers of female reproductive system after menopause.**

Babaeva, N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Lyustik A.V.

Federal State Enterprise Budget “Russian Scientific Center of Roentgen radiology” of Russian Health Development Ministry, Moscow

### **Contact:**

Nataliya Babaeva, +7 (499) 1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

### **Summary**

**Introduction:** We studied the spectrum of human papillomaviruses, and defined levels of oncoprotein E7.

**Materials and Methods:** 67 tissue samples from patients with malignant ovarian tumors, 80 patients with vulva cancer, 60 patients with endometrial cancer and 111 postmenopausal women in without anamnestic data on the presence of cancer were a control group.

**These results** suggest an important role of infectious factors in the pathogenesis of malignant tumors such as vulvar cancer and the epithelial ovarian cancer, while virus infection does not play a significant role in the occurrence of endometrial cancer.

**Key words:** *vulva cancer, epithelial ovarian cancer, endometrial cancer, HPV infection, oncoprotein E7*

### **Оглавление:**

#### **Введение**

#### **Материалы и методы**

#### **Результаты исследований**

- **Рак яичников**
- **Рак вульвы**
- **Рак эндометрия**

#### **Заключение**

#### **Список литературы**

### **Введение**

Статистический анализ показателей количества злокачественных новообразований в России свидетельствует о росте заболеваемости раком женских половых органов за последнее десятилетие. Число больных с впервые установленным диагнозом на 100 000 населения в 2007 году составило при раке шейки матки (РШМ) 15,9 (в Европе 14,2, в мире 11,1), при раке эндометрия (РЭ) 20,1 (в Европе 17,6, в мире 12,8), при раке яичников (РЯ) 15,4 (в Европе 13,5, в мире 10,3) [7]. При этом абсолютный прирост за 10 лет с 1997г был наиболее существенным при РЭ – 32,6%, при РЯ - 14,3%, при РШМ наименьший – 6,6%. В структуре онкологической заболеваемости за период с 1996 г. по 2006 г. отмечено снижение доли РШМ, увеличение доли РЭ. При этом РЭ находится на 5 месте – 7,0%, РШМ на 6 – 5,2%, РЯ на 7 месте – 4,9% [3,4]. За последние десятилетия во всех экономически развитых странах отмечается неуклонный рост заболеваемости РЭ. Почти все авторы отмечают, что 80-90% больных находятся в постменопаузе [8,10,11]. Тенденция к снижению доли больных с запущенными процессами (III-IV ст.), остается не столь явной (8,8% за 10 лет с 1997 г.). Максимальная запущенность отмечалась при РЯ (одна из самых высоких среди всех злокачественных опухолей) – 62,9% (соответственно, самая высокая смертность – 6 место среди всех злокачественных опухолей – 5,6%). При РЭ этот показатель находился на уровне 21,8% [3,7]. Средний возраст заболевших РШМ был 55,1 года, при РЭ 62,0 года, при РЯ – 58,5 года. Анализ динамики заболеваемости демонстрирует рост в периоде после наступления менопаузы (в среднем это возраст 51 год). Тенденция эта характерна для всех опухолей женской репродуктивной системы. Наиболее ярко она прослеживается при РЭ – с 11,4 в возрасте 40-44 года и 21,7 в 45-49 лет до 42,0 в возрасте 50-54 года и далее рост до максимума 59,7 и 58,9 в 60-69 лет. При раке яичников рост заболеваемости также предшествует наступлению менопаузы (с 14,6 в 40-44 года до 27,9 в 50-54 года). Далее число заболевших постепенно растет, достигая наибольших значений в 36,3-37,3 в возрасте 65-74 года. При РШМ заболеваемость возрастает, начиная после 30 лет, пик заболеваемости 29,0-29,4 приходится на возраст в 65-74 года [3,4,7].

Таким образом, именно в периоде постменопаузы отмечается рост заболеваемости опухолями женской репродуктивной системы. Это еще раз подталкивает нас к необходимости более полного изучения и осмысления всех процессов, идущих в организме женщины в этом возрасте, а в особенности тех из них, что приводят к возникновению рака.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) в мире. Сама по себе инфекция ВПЧ – не заболевание. В большинстве случаев заражения иммунная система справляется с

вирусом в течение года без какого-либо лечения. От момента инфицирования вирусом до клинических проявлений, а затем злокачественной трансформации, проходит достаточно длительный промежуток времени, более 10-20 лет. В постменопаузальном возрасте происходит кардинальная перестройка многих гомеостатических систем. В результате нарушаются механизмы взаимодействия макро-микроорганизм, изменяется баланс и регуляция микробиоценоза урогенитального тракта. В этой ситуации неустойчивого равновесия агрессивное взаимодействие инфекционного агента с клеткой приводит к возникновению опухоли.

Отмечено, что в инфицированных клетках ВПЧ может существовать как в свободной эписомальной, так и интегрированной формах. Интеграция вирусного генома в генетический аппарат клетки хозяина характеризует переход к предраковым состояниям или инвазивному раку [19].

В исследованиях *in vitro* доказано, что интеграция вирусной ДНК в клеточный геном хозяина ведет к суперэкспрессии гена Е6 ВПЧ высокого онкологического риска, продукт которого – онкобелок Е6, взаимодействуя с супрессорным белком р53, приводит к ингибированию последнего [15,16].

Другой антионкоген – ген ретинобластомы (RB) находится в хромосоме 13, его инактивация чаще всего происходит под действием ДНК-содержащих вирусов, в частности, ВПЧ высокого онкологического риска. Так, взаимодействие вирусного белка Е7 ВПЧ с продуктами гена-супрессора RB приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для синтетического периода цикла деления клетки (S-фаза), и как следствие, приводит к неконтролируемой пролиферации клеток [13,19].

Онкобелок Е7 поддерживает репликацию вируса в дифференцирующихся клетках, задерживая их терминальную дифференцировку, что блокирует экспрессию генов, контролирующих клеточное деление. Таким образом, онкопротеин Е7 ВПЧ способен стимулировать неконтролируемый синтез ДНК. И, наконец, онкопротеин Е7 подавляет индукцию генов, отвечающих активацией экспрессии под влиянием эндогенного интерферона. Таким образом, накопившиеся в онкогинекологии за последние два десятилетия факты свидетельствуют о связи инфицирования вирусом папилломы человека и развития рака женских половых органов, в основном, рака шейки матки. Роль ВПЧ в злокачественной трансформации других опухолей женского полового тракта остается недостаточно изученной. Целью нашего исследования явилось изучение данного инфекционного фактора при раке яичников, вульвы и раке эндометрия.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

## Материалы и методы

В нашем исследовании с целью решения поставленных задач были сформированы следующие группы пациенток, наблюдавшихся и лечившихся в ФГУ РНЦРР МЗ России за период с 2000 по 2010 г.г.: 111 женщин, находящихся в периоде постменопаузы без анамнестических данных о наличии рака любой локализации, и группы больных раком женских половых органов в постменопаузальном возрасте, в том числе 60 больных раком эндометрия (РЭ), 67 больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников (ЗЭОЯ), и 80 больных раком вульвы (РВ).

Распределение больных РЭ по стадиям было следующим: I стадия была у 43 (71,7%) больных, II стадия – у 7 (11,7%), III стадия – у 10 (16,6%). При ЗЭОЯ I стадия была диагностирована у 19 (28,4%) больных, II стадия – у 11 (16,4%), III стадия – у 31 (46,3%) и IV стадия – у 6 (8,9%). При РВ I стадия определялась у 17 больных, II стадия – у 19, III стадия – у 19 и IV стадия – у 25 женщин.

Все обследуемые пациентки находились в периоде постменопаузы. Средний возраст в группе больных РЭ составил  $62 \pm 2,3$  г., ЗЭОЯ –  $56 \pm 1,8$  г., РВ –  $66 \pm 3,1$  г., в группе контроля –  $58 \pm 3,1$  г.

Для обнаружения вирусов в образцах опухолевой и нормальной тканей в настоящей работе применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот метод позволяет избирательно синтезировать *in vitro* относительно небольшие участки ДНК. Необходимым условием для проведения ПЦР является информация о нуклеотидной последовательности амплифицируемой области ДНК. Выбор участка ДНК осуществлялся путем гибридизации матричной ДНК с двумя искусственно синтезированными праймерами. Один цикл ПЦР включает несколько этапов с различными температурными режимами.

Онкобелок E7 определялся методом двухстадийного иммуноферментного анализа. Диагностическая иммуноферментная система представляла собой набор реагентов для количественного определения белка ВПЧ 16 и 18 типа. Материал получали путем «соскоба» клеточного материала с поверхности опухоли эндобрашами и помещали в центрифужную пробирку. Результаты анализа учитывали спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Для определения концентрации E7 в исследуемых пробах необходимо построить калибровочный график по стандартным калибровочным образцам в координатах: ось абсцисс – концентрация E7 (наг/мл); ось ординат – значение

оптической плотности (ОП) образца. По полученным точкам проводили калибровочную кривую.

Полученные данные обрабатывались при помощи пакета статистических программ “SPSS 19.0 for Windows”. Для графического представления данных использовался MS *Excel*. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований. Определялись арифметические величины ( $M$ ), их ошибки ( $m$ ). Для оценки статистической значимости различий ( $p$ -оценка) качественных данных использовались следующие критерии:  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона для четырехпольных таблиц (2 группы, дихотомические данные), критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность для четырехпольных таблиц и малых выборок. Для оценки статистической значимости различий ( $p$ -оценка) количественных данных применялся  $t$ -тест для сравнения двух групп; метод Ньюмена-Коулса (аналог  $t$ -теста) применялся для сравнения нескольких групп). Различия в полученных показателях считались достоверными при  $P < 0,05$  (95% уровень значимости).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

## Результаты исследований

### *Рак яичников*

Последние годы принесли немало интересных эпидемиологических и клинических наблюдений в области молекулярной биологии, свидетельствующие о присутствии папилломавирусной инфекции (ПВИ) в тканях злокачественных эпителиальных опухолей яичников (ЗЭОЯ) [9,12,17,18]. Тем не менее, до настоящего времени подтверждений истинной причастности ВПЧ в процессе злокачественной трансформации эпителия яичников не получено. Все это и предопределило изучение нами целого ряда принципиальных моментов, обосновывающих и формирующих позиции инфекционной составляющей в канцерогенезе эпителиального РЯ. К их числу можно отнести: частоту сочетания ПВИ со ЗЭОЯ, специфичность ассоциации различных серотипов ВПЧ при серозном и муцинозном вариантах эпителиального РЯ и продукция специфического протеина Е 7 в тканях ЗЭОЯ.

**Таблица 1. Частота определения ВПЧ в образцах опухолевой и нормальной тканях яичников с использованием метода ПЦР (абс. число/%)**

| Группа<br>Исследования                           | Число<br>Больных | ВПЧ-<br>позитивные<br>образцы | ВПЧ-<br>негативные<br>образцы |
|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <u>Эпителиальный</u><br><u>рак яичников</u>      | 67<br>100%       | 51*<br>76,1%                  | 16<br>23,9%                   |
| в том числе:<br><br><b>Серозный рак яичников</b> | 52<br>100%       | 39**<br>75,0%                 | 13<br>25,0%                   |
| <b>Муцинозный рак яичников</b>                   | 15<br>100%       | 12**<br>80,0%                 | 3<br>20,0%                    |
| <u>Контрольная</u><br><u>Группа</u>              | 25<br>100%       | 2<br>8,0%                     | 23<br>92,0%                   |

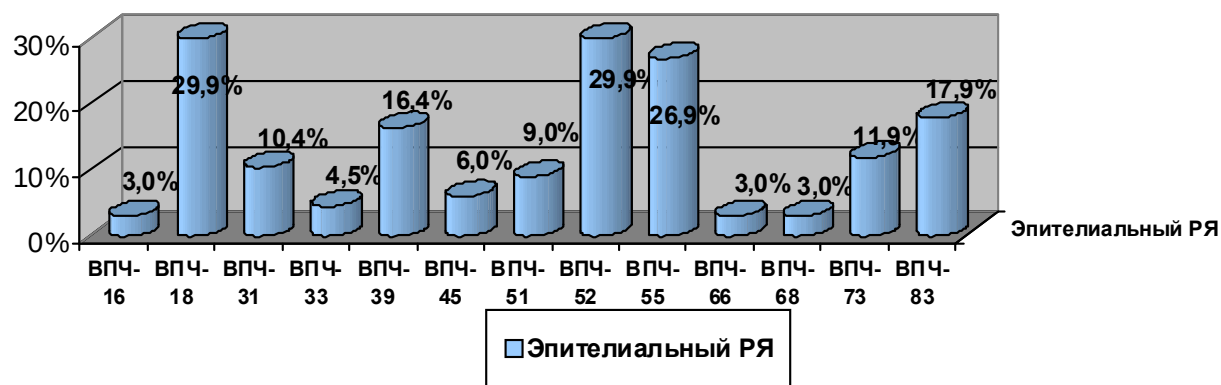
\* $P < 0,001$ ; \*\* $P > 0,05$

Из таблицы 1 видно, что при ДНК-диагностике ПВИ в 51 (76,1%) из 67 случаев ЗЭОЯ ВПЧ был положительным. И только в 2 из 25 случаев (8,0%) нормальных тканей яичников зарегистрированы позитивные результаты ( $P = 2.4 \times 10^{-9}$ ). Причем, частота определения ВПЧ в образцах серозного (n=52) и муцинозного (n=15) РЯ имела практически одинаковые значения – 75,0% и 80,0% соответственно. То обстоятельство, что ПВИ при различных вариантах РЯ выявляется статистически достоверно выше, чем в нормальных тканях, позволяет предположить ее роль в возникновении и развитии ЗЭОЯ [5].

Нами была проведена идентификация ДНК максимально широкого спектра типов ВПЧ как высокого онкологического риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 58, 59, 66, 68, 73, 83), так и относящихся к низкой степени риска (6, 11, 42, 53, 54).

Установлено, что с наибольшей частотой эпителиальный рак яичников (РЯ) ассоциируется с ВПЧ-18 (29,9%), ВПЧ-52 (29,9%), ВПЧ-55 (26,9%), ВПЧ-83 (17,9%), ВПЧ-39 (16,4%) серотипами. ПВИ 73, 31, 51, 45, 33, 66, 68 и 16 типов определялась в 11,9%; 10,4%; 9,0%; 6,0%; 4,5%; 3,0%; 3,0% и 3,0% случаев соответственно (рис.1). Наряду с этим, ни в одном образце эпителиального РЯ не отмечено присутствие ВПЧ-35, ВПЧ-58 и ВПЧ-59 типов и ВПЧ низкого онкологического риска.

Как правило, в большинстве случаев (53,0%) определялось сочетание двух и более серотипов ВПЧ высокого онкологического риска. Изолированная форма инфекции отмечена в 24 образцах (47,0%), из которых в 9 случаях был выявлен 18 тип ВПЧ, в 6 наблюдениях – 52 серотип, по 3 случая – 39 и 55 тип и по 1 наблюдению – 31, 51 и 31 серотипы. Не отмечено изолированных вариантов при детекции 16, 33, 45, 68, 73 и 83 типов ПВИ.



**Рисунок 1. Частота определения серотипов ВПЧ (в %) в образцах эпителиального рака яичников с использованием метода ПЦР.**

При анализе полученных данных, выяснилось, что муцинозный РЯ с наибольшей частотой сочетается с ВПЧ 18 (80,0%) серотипом ( $P < 0,001$ ), а при серозном РЯ в большинстве овариальных проб выявлено присутствие ВПЧ 52 (36,5%) и 55 (32,7%) типов ( $P < 0,01$ ).

Подводя итоги, мы хотели бы подчеркнуть три важных обстоятельства. Во-первых, ПВИ, в частности ВПЧ 18, 52, 55, 83 и 39 серотипов, обладает высоким онкогенным потенциалом в отношении эпителиального РЯ. Во-вторых, несмотря на низкую частоту выявления ПВИ 73, 31, 51, 45, 33, 66, 68 и 16 серотипов, нельзя недооценивать их роль в канцерогенезе эпителиального РЯ. ВПЧ 35, 58, 59, 6, 11, 42, 53 и 54 серотипов необходимо трактовать как типы низкого онкологического риска развития ЗЭОЯ. И наконец, значимые различия в частоте детекции ВПЧ 18, 52 и 55 типов ВПЧ в пробах муцинозного и серозного РЯ указывают на важность дифференцированного подхода с позиций значимости того или иного серотипа в канцерогенезе различных вариантов эпителиального рака яичников.

**Таблица 2. Уровень онкопротеина Е 7 ВПЧ-18 в образцах эпителиального рака яичников**

| Группа исследования | Общее число | Уровень онкобелка Е 7 (нг/мл) |      |         |          |            |       |
|---------------------|-------------|-------------------------------|------|---------|----------|------------|-------|
|                     |             | отсутствует                   | до 1 | 1,1-5,0 | 5,1-10,0 | более 10,0 | всего |
| ВПЧ-18              | 20          | 3                             | 16   | 1       | -        | -          | 17    |



|                                |            |              |   |   |   |   |            |
|--------------------------------|------------|--------------|---|---|---|---|------------|
| <b>позитивные пробы</b>        | 100%       | 15,0%        |   |   |   |   | 85,0%      |
| <b>ВПЧ-18 негативные пробы</b> | 39<br>100% | 38*<br>97,4% | - | - | - | 1 | 1*<br>2,6% |
| <b>Контрольная группа</b>      | 25<br>100% | 24*<br>100%  | - | - | - | - | 0*<br>0%   |

В нашей работе в 59 овариальных пробах был изучен белок Е 7 для ВПЧ-18 серотипа (табл.2).

Из 20 проб, забранных у больных эпителиальным РЯ I – IV стадий, продукция белка отмечена в 17 (85,0%) образцах преимущественно с ранними стадиями опухолевого процесса. Отсутствие вирусного протеина зафиксировано в 3 пробах больных распространенным РЯ. Это может быть объяснено тем фактом, что синтез онкопротеина Е 7, начало которого в клиническом эквиваленте проецируется на стадию предрака, вероятно, в течение развития опухолевого процесса имеет тенденцию к снижению. Показатель уровня ВПЧ-18 Е 7 протеина у пациенток варьировал в пределах пороговых значений и составил 0,3 – 1,2 нг/мл.

Таким образом, продукция вирусного белка Е 7 в тканях ЗЭОЯ, происхождение которого полностью связано с жизненным циклом интегративной формы ПВИ, является еще одним доказательством участия ВПЧ в канцерогенезе РЯ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### ***Рак вульвы***

Был изучен спектр ВПЧ в образцах опухоли у 80 больных раком вульвы. Данные о наличии ВПЧ представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Частота ДНК вируса папилломы человека при инвазивном раке вульвы (абс.число/ %)**

| Число<br>больных | Не<br>обнаружено | Серотипы |    |    |    |    |    |    |
|------------------|------------------|----------|----|----|----|----|----|----|
|                  |                  | 6        | 11 | 16 | 18 | 55 | 59 | 83 |

|      |       |       |       |       |         |      |      |        |
|------|-------|-------|-------|-------|---------|------|------|--------|
| 80   | 19    | 24**  | 24**  | 21    | 14(3**) | 2**  | 3**  | 4(2**) |
| 100% | 23,8% | 30,0% | 30,0% | 26,3% | 17,5%   | 2,5% | 3,8% | 5,0%   |

$P < 0,05^{**}$  число серотипов, сочетающихся с другими серотипами.

Наиболее часто при раке вульвы установлено наличие 6 и 11 серотипов. Причем, как правило, эти два серотипа выявлялись одновременно. Вероятно, подобная дубликация серотипов связана с крайне близкой идентичностью и последовательностью нуклеотидов в геноме папилломовируса человека у 6 и 11 серотипов. Были также зарегистрированы другие ассоциации. На материале наших исследований проявилась ассоциация 18 серотипа с 55 (1 наблюдение), с 59 (1 наблюдение), с 83 (1 наблюдение), 55 серотипа с 59 (1 наблюдение), 59 и 83 серотипа (1 наблюдение). Наряду с этим, не отмечено ни одного наблюдения ассоциации какого-либо серотипа с 16 серотипом. Как правило, 16 серотип выявлялся изолированно. Доля пациенток, у которых выявлены серотипы 16 и 18, трактуемые (на модели рака шейки матки) как серотипы высокого онкологического риска, на нашем материале установлены в 43,8% наблюдений [6].

На основании полученных данных можно предположить, что разделение серотипов на группы высокого и низкого риска весьма условно и, вероятно, это понятие следует рассматривать отдельно по отношению к каждой локализации плоскоклеточного рака. Один из возможных путей прояснения этого вопроса может быть связан с изучением присутствия белка E7 в опухоли у больных раком вульвы. Мы изучили взаимосвязь стадии заболевания, дифференцировки опухоли и присутствия определенного серотипа вируса папилломы человека (табл. 4, 5).

**Таблица 4. Частота серотипов вируса папилломы человека у больных раком вульвы в зависимости от стадии заболевания (абс.число/%)**

| Стадия | Число больных | Не обнаружено | Частота серотипов |              |                   |               |               |               |
|--------|---------------|---------------|-------------------|--------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
|        |               |               | 6/11              | 16           | 18                | 55            | 59            | 83            |
| I      | 17            | 2 (11,8%)     | 10<br>(58,8%)     | 2<br>(11,8%) | 2 (1*)<br>(11,8%) | -             | 1*<br>(5,9%)  | 2*<br>(11,8%) |
| II     | 19            | -             | 9<br>(47,4%)      | 4<br>(21,1%) | 4 (1*)<br>(21,1%) | 2*<br>(10,5%) | 2*<br>(10,5%) | 1<br>(5,3%)   |
| III    | 19            | 5 (26,3%)     | 1<br>(5,3%)       | 7<br>(36,8%) | 5 (1*)<br>(26,3%) | -             |               | 1<br>(5,3%)   |

|              |    |            |               |               |               |             |             |             |
|--------------|----|------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>IV</b>    | 25 | 12 (48,0%) | 2<br>(8,0%)   | 8<br>(32,0%)  | 3<br>(12,0%)  | -           |             |             |
| <b>Всего</b> | 80 | 19 (23,8%) | 22<br>(30,0%) | 21<br>(26,3%) | 14<br>(17,5%) | 2<br>(2,5%) | 3<br>(3,8%) | 4<br>(5,0%) |

$P < 0,05$  \* число серотипов, сочетающихся с другими серотипами

Из таблицы 4 видно, что при I стадии заболевания в большинстве наблюдений (58,8%) характерно наличие 6/11 серотипов (при  $P < 0,05$ ). С равной частотой (11,8%) отмечено присутствие 16, 18 и 83 серотипов, причем в одном наблюдении 18 серотип сочетался с 83. В группе больных с I стадией выявлено еще одно сочетание серотипов – 59 с 83. В группе пациенток со II стадией рака вульвы частота 6/11 серотипов несколько меньше – 47,4%, но уже значительно с большей частотой диагностируется 16 и 18 серотипы – 21,1% наблюдений.

При III и IV стадии заболевания в основном доминируют 16 и 18 серотипы. Наряду с этим, в группах пациенток с III и IV стадиями рака вульвы в значительном числе наблюдений отмечено отсутствие вирусной инфекции (26,3% и 48,0% соответственно), при невысоких показателях 6/11 серотипов (5,3% и 8,0% соответственно). В целом, при выраженных формах рака вульвы (III и IV стадии вместе) частота отсутствия ВПЧ составляет 38,6%, в то время, как при I-II стадиях этот показатель всего 5,6% (при  $P < 0,01$ ). Наконец последнее, как видно из таблицы, сочетание серотипов чаще всего имеет место при I-II стадиях заболевания. При распространенных вариантах рака вульвы этот показатель резко падает.

**Таблица 5. Частота серотипов вируса папилломы человека у больных раком вульвы в зависимости от дифференцировки опухоли (абс.число/%)**

| Дифференцировка опухоли | Число больных | Не обнаружено | Частота серотипов |               |                  |              |               |              |
|-------------------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|--------------|---------------|--------------|
|                         |               |               | 6/11              | 16            | 18               | 55           | 59            | 83           |
| <b>Ороговевающий</b>    | 28            | 3<br>(10,7%)  | 12<br>(42,9%)     | 5<br>(17,9%)  | 9(3*)<br>(32,1%) | 2*<br>(7,1%) | 3*<br>(10,7%) | 2*<br>(7,1%) |
| <b>Не ороговевающий</b> | 52            | 16<br>(30,8%) | 12<br>(23,1%)     | 16<br>(30,8%) | 6<br>(11,5%)     | -            | -             | 2<br>(3,8%)  |
| <b>Всего</b>            | 80            | 19            | 24                | 21            | 15               | 2            | 3 (3,8%)      | 4            |

|  |  |         |         |         |         |        |  |        |
|--|--|---------|---------|---------|---------|--------|--|--------|
|  |  | (23,8%) | (30,0%) | (26,3%) | (17,5%) | (2,5%) |  | (5,0%) |
|--|--|---------|---------|---------|---------|--------|--|--------|

$P < 0,05^*$  число серотипов, сочетающихся с другими серотипами

Из проведенного анализа вытекают три основных положения. Первое, при низкодифференцированном варианте плоскоклеточного рака вульвы у трети пациенток (30,8%) не удастся установить присутствие ВПЧ, в то время, как при ороговевающем раке таких наблюдений значительно меньше – 10,7%. Второе, в дифференцированных вариантах опухоли чаще выявляется 6/11 и 18 серотипы (42,9 и 32,1% соответственно), чем это имеет место при неороговевающем раке (23,1 и 11,5% соответственно). Наконец, третье, сочетание серотипов в нашем исследовании проявилось лишь в группе больных, имеющих ороговевающий вариант плоскоклеточного рака. Ни в одном наблюдении с неороговевающей формой плоскоклеточного рака вульвы сочетание серотипов не отмечено.

В нашей работе иммуноферментный анализ на наличие онкобелка E7 выполнен у 27 больных вирусассоциированным раком вульвы, у 20 из которых присутствовали ВПЧ 16 и 18. Во всех наблюдениях вирусассоциированного рака определялся онкобелок E7.

Положительные пробы были получены только в тех наблюдениях, где имелись серотипы 16 и 18. Из 6 больных с вируснезависимым опухолевым процессом онкобелок E7 выявлен в 1 наблюдении. Теоретическое объяснение подобных фактов пока представляется не совсем ясным.

**Таблица 6. Уровень онкобелка E7 в опухолевой ткани вульвы.**

| Уровень белка<br>E7(ng/ml) | Число<br>больных | Без<br>ВПЧ | Серотипы ВПЧ |    |    |    |
|----------------------------|------------------|------------|--------------|----|----|----|
|                            |                  |            | 6/11         | 16 | 18 | 83 |
| Не обнаружен               | 15               | 6          | 7            |    | 1  | 1  |
| До 1,0                     | 5                |            |              | 2  | 3  |    |
| 1,1-5,0                    | 5                |            |              | 4  | 1  |    |
| 5,1-10,0                   | 2                |            |              | 2  | -  |    |
| Более 10,1                 | 1                |            |              | 7  |    |    |
| Всего                      | 34               | 6          | 7            | 15 | 5  | 1  |

Таким образом, место инфекционного фактора в этиопатогенезе рака вульвы можно определить следующим образом: возрастная инволюция кожи и слизистой оболочки (на

фоне абсолютного дефицита эстрадиола, а также резкого снижения уровня стероидных рецепторов) – развитие инволютивно-атрофических процессов - изменение микробиоценоза вульвы (развитие условно патогенной и патогенной флоры) – формирование воспалительных и дистрофических изменений – индуцирование пролиферативных процессов – вклинивание на этом этапе вирусов - развитие дисплазии - прогрессия дисплазии в преинвазивный и инвазивный рак.

Роль инфекционного фактора в этой последовательности событий хоть и является вторичной, вместе с тем, ему принадлежит главная роль переключения инволютивно-атрофической направленности состояния вульвы у пациенток постменопаузального возраста на индуцирование пролиферативных процессов.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

### ***Рак эндометрия***

Рак эндометрия – это еще одна локализация (кроме рака яичников), не относящаяся к традиционной модели плоскоклеточного рака. Учитывая наличие ВПЧ в ткани злокачественных эпителиальных опухолей яичников, представлялось довольно простым решением обозначить восходящий путь ВПЧ от наружных половых органов и шейки матки к ткани эндометрия, с участием ее в развитии эндометриального рака. Имеются немногочисленные упоминания в литературе о подобных находках [18]. Мы предприняли попытку обнаружения ВПЧ в образцах рака эндометрия у 60 больных. Результаты представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Частота определения ВПЧ в образцах опухолевой и нормальной тканях эндометрия с использованием метода ПЦР (абс. число/%)**

| <b>Группа исследования</b> | <b>Число Больных</b> | <b>ВПЧ-положительные образцы</b> | <b>ВПЧ-негативные образцы</b> |
|----------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Рак эндометрия</b>      | 60                   | 7                                | 53                            |
|                            | 100%                 | 11,7%                            | 88,3%                         |
| <b>Контрольная Группа</b>  | 40                   | 4                                | 36                            |
|                            | 100%                 | 10%                              | 90%                           |

В подавляющем большинстве проб (53 из 60) ВПЧ не был обнаружен. Из оставшихся 7 образцов распределение по серотипам было таковым: в 4(6,7%) образцах был обнаружен 16 серотип ВПЧ, в 1 образце(1,7%) 18 серотип, и по одному образцу (1,7%

соответственно) 54 и 51 серотипы. Другие же серотипы вируса папилломы человека выявлены не были.

В контрольной группе из 40 образцов только в 4 образцах (10%) был обнаружен вирус папилломы человека 16 серотипа. При этом превалировал 16 серотип (в 5 из 7 проб). В контрольной группе ВПЧ не обнаруживался (за исключением 1 случая выявления ВПЧ 18. Эти данные позволяют считать, что ВПЧ инфекция не играет существенной роли в канцерогенезе рака эндометрия. Здесь в первую и единственную очередь задействованы гормональные механизмы развития опухоли, а ВПЧ участия в этом процессе не принимает, даже как кофактор [1,2].

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

### ***Заключение***

Таким образом, полученные нами результаты, а также многочисленные литературные данные свидетельствуют о существенной роли инфекционного фактора в патогенезе таких злокачественных опухолей как рак вульвы и эпителиальный рак яичников, в то время как в возникновении рака эндометрия роль вирусной инфекции незначительна. Понимание механизма действия инфекционных агентов во взаимосвязи с изменениями гормонального статуса и микробиоценоза генитального тракта в постменопаузе дает возможность прояснить феномен роста онкологической заболеваемости ряда локализаций у женщин старше 50 лет. Начало и развитие злокачественной опухоли - это многофакторный и многоэтапный процесс, формирующийся в течение длительного времени. Построение эффективных программ современной диагностики и профилактики невозможно без представления о пусковых механизмах этого процесса. Иммуноферментный анализ на онкобелок E7 открывает совершенно новые перспективы в проблеме ранней диагностики рака. Учитывая механизм экспрессии онкобелка, можно уверенно рекомендовать его в качестве теста для ранней диагностики процессов малигнизации. Эта модель исследований совершенно по - новому формирует принципы отбора пациенток для последующей уточняющей диагностики и мониторинга. Ориентир на ранние сигнальные маркеры канцерогенеза усилит эффективность ранней диагностики рака репродуктивных органов у женщин и сделает более целенаправленным вторичную профилактику.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

### **Список литературы:**

1. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез)// Москва, 2007: Димитрейд График Групп. 216с.
2. *Басова И.О.* Значимость инфекционного фактора и метаболитов эстрогенов (16a-ОН/2-ОН) в патогенезе рака эндометрия в постменопаузе// Дисс. канд. мед. наук 14.00.01,14.00.14 . РНЦРР. Москва. 2008.103с.
3. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2007 году // Вестник российского онкологического научного центра РАМН. 2008, №2, Т.19. 154с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. Москва, 2008: МНИОИ им. П.А. Герцена. 248с.
5. *Мухтаруллина С.В.* Вирусная и бактериальная инфекция при злокачественных эпителиальных опухолях яичников, Дисс. канд. мед. наук: 14.00.14. РНЦРР. Москва. 2005.101с.
6. *Харченко Н.В.* Рак вульвы - этиопатогенетическая концепция // Дис. докт. мед. наук: 14.00.14. РНЦРР 2003. 234с.
7. *Чиссов В.И., Старинский В.В, Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи в России в 2007г./ // Москва: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена. 2008.184с.
8. *Шаталова Т.М., Кузнецов В.В., Блюменберг А.Г., Горбунова В.А* Рак яичников у женщин пожилого и старческого возраста.// Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2003. №2. С.69-71.
9. *M. Antilla, S. Syrjanen, S. Saarikoski* Failure to demonstrate HPV DNA in epithelial ovarian cancer by general primer PCR // Gyn. Oncol. 1999. V. 72. P. 337-341
10. *Berek J., Haker N.* Practical gynecologic oncology // Cancer Treatment. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 2005. V. 908, P.134
11. *Eifel P.J., Gershenson D.M., Kavanagh J.J., et al.* Gynecologic cancer // USA: Springer, 2006. V. 289, P.178
12. *Lai C., Hsueh S., Lin C. et al.* HPV in benign and malignant ovarian and endometrial tissues // Int. Gyn. Pathol., 1992. Vol.1, P.210-215
13. *Munger K.* The role of human papillomaviruses in human cancer // Front. Biosci. 2002.V1.7. P.d641-d649
14. *Rees M., Purdie D.W., Hope S.* The Menopause: What you need to know //UK.: British Society of Menopause., 2006. P. 8-23

15. *Seavey S.E., Holubar M., Sausedo L.J., Perry M.E.* The E7 oncoprotein of human papillomavirus type 16 stabilizes p53 through a mechanism independent of p19 (ARF) // J. Virol. 1999.V.73. P. 7590-7598
16. *Utsunomiya H., Ito K., Suzuki T., Kitamura T. et al.* Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma // Clin. Cancer Res., 2004. V.10. N.17. P. 5850-5656
17. *Wu Q.J., Guo M, Li Wu T.Q-J.* Detection of papillomavirus-16 in ovarian malignancy // Brit. J.Cancer, 2003. V. 89. P.672-675
18. *Yang H., Liu V., Tsang P., Yang H.* Comparison of HPV DNA in gynecological cancer // Tumor Biol., 2003. V.24. N.6. P. 310-316
19. *zur Hausen H.* Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat. Rev. Cancer, 2002. V.2. P. 342-350.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)