

РОЛЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ДИАГНОСТИКЕ, МОНИТОРИНГЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.В. Бахидзе¹, И.Л. Аршавская²

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹
ЛПУ «Родильный дом № 2», г. Санкт-Петербург²
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68
e-mail: bakhidze@yandex.ru¹*

В настоящее время применение только цитологического скрининга не позволяет решить проблему раннего выявления рака шейки матки (РШМ). Данные многоцентровых проспективных исследований и их метаанализов свидетельствуют о том, что тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) более чувствителен, чем цитологический скрининг. Применение двух методов скрининга (цитологического и ВПЧ-теста) позволяет увеличить интервал между раундами скрининга до 6 лет без снижения его эффективности. На эффективность ВПЧ-теста влияет распределение генотипов ВПЧ в различных регионах. В России наиболее частыми типами ВПЧ, обнаруживаемыми при РШМ, являются 16 и 18. По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, у больных РШМ преобладают 16, 33 и 18 типы ВПЧ. При этом у 67 % больных РШМ обнаруживается не один, а несколько типов ВПЧ. Соотношение множественной и моноинфекции ВПЧ ассоциируется со степенью неопластической трансформации и прогрессии заболевания. Ключевым моментом развития неопластической трансформации является персистенция и интеграция ДНК ВПЧ, а прогрессия РШМ сопровождается обнаружением в лимфатических узлах ДНК ВПЧ. Применение современных методов идентификации ДНК ВПЧ способствует усовершенствованию ранней диагностики, мониторинга и прогноза РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, скрининг.

ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN DIAGNOSIS, MONITORING AND PROGNOSIS OF CERVICAL CANCER

E.V. Bakhidze¹, I.L. Arshavskaya²
*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg¹,
Maternity Hospital № 2, St-Petersburg²
68, Leningradskaya Street, 197758- St-Petersburg, Russia,
e-mail: bakhidze@yandex.ru¹*

Currently, cytological screening used alone does not allow gynecologists to solve the problem of early detection of cervical cancer. Data of multicenter prospective studies and meta-analyses indicate that a human papillomavirus (HPV) test is more sensitive than cytological screening. The use of both screening methods (cytological and HPV-test) allows the interval between screenings to be increased to 6 years decreasing no screening efficacy. Distribution of HPV genotypes in different regions influences on HPV-test efficacy. In Russia, HPV16 and 18 are the most common types found in cervical cancer patients. Data obtained from the N.N. Petrov Research Institute of Oncology show that HPV types 16, 33 and 18 are the most prevalent in patients with cervical cancer and 67 % of these patients have more than one HPV types. Proportion of single and multiple HPV type infections is associated with neoplastic transformation and disease progression. The key factor in neoplastic transformation of cervical cells is HPV DNA persistence and integration, and progression of cervical cancer is followed by the detection of HPV DNA in lymph nodes. The use of the modern methods of HPV DNA identification contributes to the improvement of early detection, monitoring and prognosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, screening.

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее частых злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Ежегодно в мире регистрируется свыше 600 тыс. новых случаев РШМ, который является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у женщин в возрасте 15–39 лет [4]. На фоне снижения заболеваемости РШМ в странах мира с высоким экономическим

уровнем она остается очень высокой в так называемых развивающихся странах. Так, в США заболеваемость РШМ составляет 7,0 случаев на 100 тыс. женского населения, в Финляндии — 5,2, в Нидерландах — 7,1, в то время как в некоторых развивающихся странах Азии и Африки этот показатель достигает уровня 20–30 $\frac{1}{10000}$ [19]. В России заболеваемость РШМ, колеблясь в разные годы,

составляет от 11 до 17 случаев на 100 тыс. женского населения в год [6]. Такие различия, прежде всего, связаны с экономическим развитием страны и зависящим от него уровнем применяемых профилактических мер, прежде всего, с качеством цитологического скрининга и охватом женского населения этим скринингом.

Значение ВПЧ-тестов в скрининге рака шейки матки

Применение цитологического скрининга позволяет диагностировать неопластические изменения шейки матки на начальном этапе трансформации в стадии дисплазии и преинвазивной карциномы, лечение которой обеспечивает вторичную профилактику РШМ. Цитологический скрининг обладает высокой специфичностью при выявлении ранних неопластических изменений эпителия шейки матки, однако его чувствительность, несмотря на проводимые технические усовершенствования, остается достаточно низкой [14, 22, 36]. В некоторых ретроспективных исследованиях по оценке эффективности цитологического скрининга по Папаниколау отмечалось, что среди женщин, заболевших инвазивным РШМ, 47 % подвергались адекватному цитологическому скринингу [22, 37]. Причины низкой чувствительности метода связывают с некачественным забором материала и с ошибочной интерпретацией данных при цитологическом исследовании материала. Исследователи эффективности скрининга по системе Bethesda отмечают, что среди женщин с мазками, расцененными как ASCUS, от 5 до 10 % на самом деле имели тяжелую дисплазию [39]. Таким образом, усовершенствованная методика оценки цитологических мазков по системе Bethesda также продемонстрировала невысокую предиктивную ценность в выявлении преинвазивных изменений.

В настоящее время считается доказанным, что основным этиологическим фактором РШМ является папилломавирусная инфекция [10, 43, 46]. Идентифицировано более 150 типов вируса папилломы человека, однако из них 60 тропны к эпителию шейки матки и только из рода *Alphapapillomavirus* [13]. По риску развития РШМ 15 генотипов ВПЧ относят к высокому риску (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), 3 генотипа – к промежуточному (26, 53, 66) и 12 типов классифицируют как ВПЧ низкого риска (6, 11, 40, 42,

43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 108) [29]. ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 45) обнаруживается в образцах первичных опухолей РШМ с частотой от 60 до 99 % [5, 29, 45].

Два крупных метаанализа данных европейских и американских исследований установили, что тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) более чувствителен, чем цитологический скрининг [8, 15]. Комбинация ВПЧ-теста и цитологического метода обладает более высокой предиктивной ценностью в отношении выявления CIN по сравнению с одним ВПЧ-тестом [18, 32, 38]. Авторы отмечают, что положительная предиктивная ценность ВПЧ-теста выше у женщин старше 30 лет. По мнению группы итальянских исследователей, чувствительность ВПЧ-теста по сравнению с цитологическим методом выше у женщин в возрасте 35–60 лет, тогда как у женщин моложе 35 лет она сопоставима с цитологическим скринингом [31]. По их мнению, цитологический скрининг у женщин моложе 30 лет нужно применять в том случае, если на первом этапе был положительный ВПЧ-тест.

Экономическая эффективность сравнительно более дорогого, чем цитологический скрининг, скрининга при помощи двух методов – ВПЧ-теста и цитологического исследования – зависит от того, насколько длительно может гарантировать скрининг от обнаружения тяжелой дисплазии или рака. М.Е. Sherman et al. [38] показали, что при отрицательном ВПЧ-тесте риск развития CIN3 сохраняется на крайне низком уровне в течение 122 мес от момента исследования, что отражается на его высокой негативной предиктивной ценности. Результаты пролонгированного многоцентрового проспективного исследования, основанные на данных 7 скрининговых программ в 6 европейских странах, показали, что применение 2 методов скрининга позволяет увеличить интервал между раундами скрининга до 6 лет без снижения его эффективности [16]. При этом частота выявления CIN3 через 6 лет после негативного ВПЧ-теста была значительно ниже, чем после негативного цитологического теста – 0,27 % и 0,97 % соответственно. Для сравнения, рекомендуемый интервал между раундами цитологического скрининга в Европе составляет 3 года. В данном исследовании частота выявления CIN3 через 3 года после негативного цитологического теста составила 0,51 %, а после негативного ВПЧ-теста – 0,12 %, причем

не обнаружено значительного различия между негативными данными 2 тестов и одного ВПЧ-теста [16]. Таким образом, высокая негативная предиктивная ценность ВПЧ-теста позволяет увеличить рекомендуемый интервал скрининга до 6 лет.

Рандомизированное контролируемое исследование POBASCAM, проведенное в Национальном раковом институте США, позволило заключить, что 5-летний интервал скрининга для ВПЧ-негативных женщин, так же как и консервативное ведение ВПЧ-позитивных женщин, позволяет контролировать случаи CIN2/3, что обеспечивает профилактику РШМ [21]. Между тем авторы высказывают опасение по поводу возможности применения протокола POBASCAM в других популяциях, которые отличаются различной заболеваемостью РШМ и специфическими факторами, что может негативно влиять на эффективность данного протокола обследования.

Роль генотипа ВПЧ в персистенции вируса и прогрессии дисплазии

Специфические факторы, влияющие на заболеваемость РШМ, связаны и с тем, что распределение генотипов ВПЧ подвержено географическим вариациям. Тем не менее в большинстве стран преобладает носительство HPV 16-генотипа, исключая Индонезию, где чаще встречается 18 генотип HPV [19]. Наиболее распространенный в Европе и Америке 16 генотип обнаруживают более чем в 50 % случаев РШМ [29].

Исследованиями последних лет показано, что типы ВПЧ высокого онкогенного риска в зависимости от филогенеза делятся на две группы: ВПЧ 16 (alpha-9) группы и ВПЧ 18 (alpha-7) группы [12]. При этом 75 % случаев РШМ в мире связаны с ВПЧ 16 (alpha-9) группы, а 15 % – с ВПЧ 18 (alpha-7). К группе ВПЧ 16 (alpha-9) относятся 31, 33, 35, 52, 58 и 67 типы ВПЧ. Филогенетически связанные варианты могут различаться по патогенезу развития РШМ. Имеются данные, что риск развития РШМ при инфицированности ВПЧ 16 типа азиатско-американской или африканской группы в три и более раз выше, чем при европейском варианте вируса. Неевропейский вариант ВПЧ 18 типа одинаково часто встречается и при РШМ и при CIN III. ВПЧ 16 и 18 типов различаются и по склонности к персистенции, и прогрессии от преинвазивной карциномы в рак. Остаются малоизученными такие онкогенные типы ВПЧ, как 31 и 33. Неизвестно,

составляют они гомогенную или гетерогенную группу по их способности к персистенции и онкогенному потенциалу [13].

Для развития неопластической трансформации просто заражения вирусом недостаточно, необходима длительная персистенция вируса. Действительно, ВПЧ является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. У женщин с нормальной цитологией частота инфицированности составляет 14,9 %, с атипическими цитологическими мазками достигает 40 % [20, 27]. Максимальная частота ВПЧ-инфекции обнаруживается у женщин после начала их сексуальной активности и достигает пика в возрасте 24–25 лет [10].

Частота очищения от вируса максимальна в течение первых 6 мес от момента заражения [28]. По данным М. Molano et al. [28], у 23 % инфицированных ВПЧ женщин вирусная персистенция наблюдалась в течение 1 года и у 7 % – в течение 5 лет. При этом частота очищения от вируса зависела от типа вируса. У носителей 16 типа и филогенетически связанных с ним типов ВПЧ (31, 33, 35, 52, 58) очищение от вируса происходило значительно реже по сравнению с 18 типом ВПЧ и типами низкого канцерогенного риска. На этот показатель влияли некоторые факторы, связанные с репродуктивной функцией. Так, персистенция вируса наблюдалась чаще у рожавших женщин и реже у женщин, когда-либо пользовавшихся оральными контрацептивами.

В России, по данным, приведенным исследовательской группой ВОЗ, наиболее частыми типами ВПЧ, обнаруживаемыми при РШМ, являются 16 и 18 [19]. Однако наши исследования распределения генотипов ВПЧ среди больных РШМ, находившихся на лечении в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, обнаружили, что на фоне преобладающей частоты 16 типа второе место после 16 типа ВПЧ занимал не 18, а 33 тип ВПЧ [3]. При этом больных, инфицированных двумя и более генотипами ВПЧ, оказалось достоверно больше, чем больных, инфицированных одним типом вируса – 67,0 % и 33,0 % соответственно.

На сегодняшний день не существует единого мнения о значимости множественной ВПЧ для неопластической прогрессии. В многочисленных работах было показано, что число содержащих ДНК ВПЧ нескольких онкогенных типов, увели-

чивалось в процентном отношении с возрастанием степени дисплазии [17, 23]. По данным D.Y. Chang et al. [12], для слабой дисплазии характерно присутствие вирусов всех 3 типов (высокого, промежуточного и низкого), тогда как при умеренной и тяжелой преобладают ВПЧ высокого риска в сочетании с ВПЧ промежуточного риска. И далее, по мере тяжести неопластической трансформации от тяжелой дисплазии к инвазивному раку ВПЧ высокого риска вытесняют ВПЧ промежуточной группы риска.

Однако в исследовании, проведенном Е.В. Шипицыной и соавт., инфицирование двумя и более типами вирусов наблюдалось в 43 %, связи со стадией заболевания не выявлено [7]. Имеются сведения, что смешанная инфекция чаще наблюдается при низких степенях дисплазии, и ее частота уменьшается по мере увеличения тяжести цервикальной неоплазии [15]. По данным нашего исследования, проведенного совместно с Л.А. Евстигнеевой, наблюдается снижение множественности папилломавирусной инфекции по мере прогрессирования неопластического процесса [2]. Так, при карциноме *in situ* два и более типа ВПЧ встретилось в 70 %, при инвазивном РШМ – в 62,2 % случаев. Возможно, снижение показателей множественной ВПЧ при инвазивном раке связано с интеграцией вируса в геном хозяина и отражает процессы злокачественной трансформации эпителия шейки матки. Сопоставление множественности генотипов ВПЧ с особенностями клинического течения РШМ обнаружило, что множественность генотипов ВПЧ ассоциируется с более ранними стадиями заболевания, экзофитными и смешанными формами роста опухоли.

Интеграция ДНК ВПЧ и диагностическое значение онкобелка p16

Персистенция ВПЧ сопровождается интеграцией ДНК ВПЧ в геном клетки эпителия шейки матки, что, в свою очередь, приводит к нестабильности генома клетки хозяина и потере клеткой способности к апоптозу [42]. Интеграция ДНК ВПЧ в ДНК клетки-хозяина является ключевым событием в злокачественной трансформации эпителиальных клеток. Существует мнение, что характер интеграции ВПЧ 16 типа отличается от характера интеграции ВПЧ других онкогенных типов. Так, для ВПЧ 18, 31, 33, 35, 52 и 58 типов показано, что в случаях дисплазий и РШМ вирусный геном почти

всегда интегрирован в геном хозяина, тогда как геном ВПЧ 16 типа может существовать в эпизомной форме даже при карциноме [31]. Ведущая роль в канцерогенезе принадлежит вирусным генам E1, E2, E6 и E7. Вирусный ген E2 функционирует как транскрипционный ген-репрессор, подавляя экспрессию генов E6 и E7. Мутация E1 и E2 приводит к гиперэкспрессии E6 и E7. Низкие уровни E6 и E7 обнаруживаются при нормальном вирусном жизненном цикле. При интеграции вирусного генома в клеточный происходит повышение экспрессии E6 и E7 и продукции онкобелков. Белки E6 и E7 образуют комплексы с негативными регуляторами клеточного роста p53 и Rb, происходит ингибирование апоптоза, активация теломеразы, удлинение жизни клетки, пролиферация и иммортализация клеток. При этом активируется работа циклин-зависимых киназ CDK4/6, которые в физиологических условиях блокируются протеином p16INK4a (p16). При патологическом процессе, в условиях активации E7 белок p16 не обладает подавляющим действием на активацию клеточного цикла. В течение долгого времени p16 накапливается в ядре и цитоплазме клеток и может быть обнаружен иммуногистохимическими методами [41]. Таким образом, клеточный белок p16 является биомаркером неопластической трансформации эпителия шейки матки. В настоящее время имеется достаточно данных, доказывающих эффективность применения маркера p16 для идентификации тяжелой дисплазии шейки матки [9, 24, 34, 44].

Роль вирусной нагрузки в прогрессии неоплазии эпителия шейки матки

Нет однозначного мнения и относительно вирусной нагрузки как одного из факторов риска неопластической прогрессии. D.C. Swan et al. исследовали связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16, 18, 31 и 45 типов и степенью дисплазии и показали, что среднее число копий ДНК существенно варьировалось в зависимости от типа ВПЧ, причем самые высокие показатели вирусной нагрузки были зарегистрированы для ВПЧ 16 типа [40]. Кроме того, среднее количество копий ДНК ВПЧ 16 типа резко возрастало с увеличением степени дисплазии, а для других типов вируса данная закономерность не прослеживалась. P. Peitsaro et al., исследуя связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16 типа и степенью дисплазии, также пришли к выводу, что прогрессия заболевания тесно

связана с вирусной нагрузкой [31]. Авторы высказали предположение, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и, как следствие, развитие заболевания.

Данные проведенного нами исследования демонстрируют снижение показателей вирусной нагрузки по мере прогрессирования заболевания. При карциноме *in situ* среднее количество копий вирусной ДНК составило $8,2 \times 10^9$, а при инвазивном раке – $8,5 \times 10^8$. При анализе связи вирусной нагрузки отдельных типов ВПЧ со стадией заболевания было выявлено уменьшение количества копий ДНК ВПЧ 16 и 18 типов по мере увеличения стадии заболевания. Для остальных типов зависимости тяжести поражений от вирусной нагрузки установлено не было [2]. Аналогичная закономерность выявлена при сравнении групп с наличием и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах: среднее количество копий вирусной ДНК в опухоли при метастатическом раке составило $9,7 \times 10^5$, а при отсутствии метастазов – $2,1 \times 10^6$ копий. Вирусная нагрузка при метастазировании РШМ снижалась.

Значение выявления ДНК ВПЧ в лимфатических узлах у больных РШМ

Поиск новых маркеров метастазирования РШМ и факторов, влияющих на течение заболевания, является одной из главных задач онкогинекологии. Опубликованные данные об обнаружении ВПЧ в регионарных лимфатических узлах у больных РШМ позволили предположить их роль в метастазировании и развитии рецидивов заболевания [11, 25, 26, 30, 33]. Так, по мнению К. Lukaszuk et al. [26], «...определение ВПЧ представляется намного более чувствительным методом обнаружения поражения лимфатических узлов, чем обычное гистологическое исследование». С другой стороны, проведенное исследование показало, что обнаружение ВПЧ в лимфатических узлах может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе и высоком риске рецидива заболевания, поскольку при сравнении безрецидивной выживаемости больных РШМ, независимо от гистологических данных о наличии метастазов в лимфатических узлах, обнаружена выраженная тенденция к ее снижению у ВПЧ-позитивных больных. По данным К. Lukaszuk et al. [25], присутствие ДНК вируса папилломы человека в лимфатических узлах, стадия FIGO и объем опухоли являются независимыми

параметрами, коррелирующими с выживаемостью и риском смерти.

Дальнейшее исследование роли ВПЧ в лимфогенном метастазировании РШМ, проведенное нами [1], обнаружило, что в подвздошных лимфатических узлах больных РШМ, подвергшихся операции Вертгейма, выявлено четыре генотипа ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31 и 33. Генотип ДНК ВПЧ, выявленного в тазовых лимфатических узлах, соответствовал генотипу ВПЧ в первичной опухоли. При этом, так же как и в первичной опухоли, в лимфатических узлах чаще обнаруживался 16 генотип – в 51,72 % случаев, затем 31 и 33 генотипы – в 17,24 % случаев. 18 генотип был выявлен у 4 больных (13,79 %). ДНК ВПЧ достоверно чаще выявлялось в лимфатических узлах, пораженных метастазами, особенно при двустороннем поражении. Исследование информативности определения ДНК ВПЧ в регионарных лимфатических узлах обнаружило, что этот метод обладает высокой специфичностью – 95,9 % (95 % CI: 89÷100 %) и достаточно высокой чувствительностью – 81,8 % (95 % CI: 65÷93 %) при диагностике метастазов. Проведенное нами исследование обнаружило высокую чувствительность и специфичность определения ДНК ВПЧ в регионарных лимфатических узлах при определении метастазов, что согласуется с данными имеющихся единичных исследований по этому вопросу [35]. Таким образом, присутствие ДНК вируса папилломы человека в лимфатических узлах является ранним признаком метастатического поражения, и в перспективе ВПЧ-тест должен рассматриваться как кандидат на предиктивный маркер в планировании адъювантной терапии. При сравнении безрецидивной выживаемости больных в группе с гистологически верифицированными метастазами в лимфатических узлах обнаружена выраженная тенденция к статистически значимому ее снижению у ВПЧ-позитивных больных.

Приведенные данные, прежде всего, свидетельствуют о том, что проведение цитологического скрининга РШМ в настоящее время должно обязательно сочетаться со скринингом ВПЧ-инфекции высокого онкогенного риска. ВПЧ-тест должен быть интегрирован в массовый цитологический скрининг. Во-вторых, использование методов исследования на ВПЧ высокого онкогенного риска с применением ПЦР в реальном времени, исследование биомаркеров опухолевой транс-

формации вирусоносителей, таких как p16, могут быть использованы при мониторинге пациенток с дисплазией шейки матки и выделении группы с прогнозом развития тяжелой дисплазии. В-третьих, исследование опухолевой ткани и лимфатических узлов на наличие ДНК ВПЧ у больных РШМ позволяет в ряде случаев дополнить традиционное гистологическое исследование при диагностике раннего метастатического поражения и оценке прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Бахидзе Е.В., Лавринович О.Е., Чепик О.Ф. Вирус папилломы человека и лимфогенное метастазирование плоскоклеточного рака шейки матки // Вопросы онкологии. 2011. № 3. С. 318–321.
- Евстигнеева Л.А. Вирусологические и клинико-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
- Евстигнеева Л.А., Бахидзе Е.В., Семизлазов В.В. и др. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVII. С. 153–154.
- Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Ростехнологий», 2009. 244 с.
- Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 1. С. 43–46.
- Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. 424 с.
- Шипицина Е.В., Оржесковская Е.А., Бабкина К.А. и др. Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР в реальном времени // Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII, вып. 4. С. 26–32.
- Arbyn M., Sasieni P., Meijer C. et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses // Vaccine. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. 78–89.
- Balan R., Simion N., Giuscă S.E. et al. Immunohistochemical assessment of p16, COX-2 and EGFR in HPV-positive cervical squamous intraepithelial lesions // Rom. J. Morphol. Embryol. 2011. Vol. 52 (4). P. 1187–1194.
- Bosch X., Lorincz A., Muñoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. P. 244–265.
- Burnett A.F., Barnes W.A., Johnson J.C. et al. Prognostic significance of polymerase chain reaction detected human papillomavirus of tumors and lymph nodes in surgically treated stage IB cervical cancer // Gynecol. Oncol. 1992. Vol. 47 (3). P. 343–347.
- Chang D.Y., Chen R.J., Lee S.C., Huang S.C. Prevalence of single and multiple infection with human papillomaviruses in various grades of cervical neoplasia // J. Med. Microbiol. 1997. Vol. 46 (1). P. 54–60.
- Chen Z., Schiffman M., Herrero R. et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67 // PLoS One. 2011. Vol. 6 (5). E. 20183.
- Cuzick J., Clavel C., Petry K. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening // Int. J. Cancer. 2006. Vol. 119. P. 136–143.
- Cuzick J., Terry G., Ho L. et al. Type – specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high – grade cervical intraepithelial neoplasia // Br. J. Cancer. 1994. Vol. 69. P. 167–171.
- Dillner J., Rebolj M., Birembaut Ph. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study // BMJ. 2008. Vol. 337 (1754). P. 1–8.
- Fife K.H., Cramer H.M., Schroeder J.M. et al. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia // J. Med. Virol. 2001. Vol. 64. P. 550–559.
- Hoyer H., Scheungraber C., Kuehne-Heid R. et al. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology testing in a primary screening setting // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. P. 136–143.
- Human Papillomavirus and Related Cancer // Fact. Sheet. 2010. (Jun 22, 2010). www.who.int/hpvccentre.
- Jacobs M.V., Walboomers J.M., Snijders P.J. et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 87. P. 221–227.
- Katki H.A., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13 (1). P. 8–10.
- Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for Cervical Abnormalities Comparison of Sensitivity, Specificity, and Frequency of Referral // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 1749–1757.
- Lee S.A., Kang D., Seo S.S. et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA Chip // Cancer Lett. 2003. Vol. 198. P. 187–192.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.Á. et al. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease // J. Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 23 (1). P. 11–15.
- Lukaszuk K., Liss J., Gulczynski J. et al. Predictive value of HPV DNA in lymph nodes in surgically treated cervical carcinoma patients – a prospective study // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 104 (3). P. 721–726.
- Lukaszuk K., Liss J., Wozniak I. et al. HPV and histological status of pelvic lymph node metastases in cervical cancer: a prospective study // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57 (5). P. 472–476.
- Molano M., Posso H., Weiderpass E. et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology // Br. J. Cancer. 2002. Vol. 87. P. 324–333.
- Molano M., van den Brule A., Plummer M. et al. Determinants of Clearance of Human Papillomavirus Infections in Colombian Women with Normal Cytology: A Population-based, 5-Year Follow-up Study // Am. J. Epidemiol. 2003. Vol. 158 (5). P. 486–494.
- 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 (6). P. 518–527.
- Nawa A., Nishiyama Y., Kikkawa F. et al. Detection of human papillomaviruses from histologically normal lymph nodes of Japanese cervical cancer patients by nested polymerase chain-reaction assay // Int. J. Cancer. 1993. Vol. 53 (6). P. 932–937.
- Peitsaro P., Johansson B., Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // J. Clin. Microbiol. 2002. Vol. 40. P. 886–891.
- Petry K.U., Menton S., Menton M. et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 88. P. 1570–1577.
- Pilch H., Günzel S., Schäffer U. et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in primary cervical cancer and in cancer free pelvic lymph nodes – correlation with clinico-pathological parameters and prognostic significance // Zentralbl. Gynakol. 2001. Vol. 123 (2). P. 91–101.
- Rajkumar T., Sabitha K., Vijayalakshmi N. et al. Identification and validation of genes involved in cervical tumourigenesis // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 80.
- Rolla M., Berretta R., Patrelli T.S. et al. A perspective study on correlation between HPV DNA and lymph nodes in surgically treated cervical carcinoma patients. Preliminary data // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2009. Vol. 30 (5). P. 557–561.
- Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F. et al. Results at Recruitment From a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus

Testing Alone With Conventional Cytology as the Primary Cervical Cancer Screening Test // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100 (7). P. 492–501.

37. Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Framery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer // Br. J. Cancer. 1996. Vol. 73. P. 1001–1005.

38. Sherman M.E., Lorincz A.T., Scott D.R. et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. P. 46–52.

39. Solomon D., Schiffman M., Tarone B. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2001. Vol. 93. P. 293–299.

40. Swan D.C., Tucker R.A., Tortolero-Luna G. et al. Human papillomavirus DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type // J. Clin. Microbiol. 1999. Vol. 37. P. 1030–1034.

41. Tsoumpou I., Arbyn M., Kyrgiou M. et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine

cervix: a systematic review and meta-analysis // Cancer Treat. Rev. 2009. Vol. 35 (3). P. 210–220.

42. Tungteakkhun S.S., Duerksen-Hughes P.J. Cellular binding partners of the human papillomavirus E6 protein // Arch. Virol. 2008. Vol. 153. (3). P. 397–408.

43. Walboomers J. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // J. Pathol. 1999. Vol. 189. P. 12–19.

44. Wentzensen N., Hampl M., Herkert M. et al. Identification of high-grade cervical dysplasia by the detection of p16INK4a in cell lysates obtained from cervical samples // Cancer. 2006. Vol. 107 (9). P. 2307–2313.

45. Zuna R.E., Allen R.A., Moore W.E. et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type // Mod. Pathol. 2007. Vol. 20. P. 67–174.

46. zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers // Biochem. Biophys. Acta. 1996. P. 1288. F. 55–78.

Поступила 15.03.12