

ОНКОТРОПНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Рассматривается роль ВПЧ-инфекции в развитии рака шейки матки, встречаемость различных типов ВПЧ в зависимости от стадии заболевания и гистотипа опухоли. Различия в уровне злокачественного потенциала типов ВПЧ, изменения напряженности противовирусного иммунитета организма определяют стабильность излечения или время наступления рецидива. Рассматриваются вопросы, касающиеся ВПЧ-негативного РШМ и роли вирусной нагрузки в течении и прогнозе опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ-инфекция, прогноз.

ONCOTROPIC PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva, L.A. Kolomiets
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru

This review describes the role of HPV-infection in the development of cervical cancer and the prevalence of HPV types by stage and histological types of cervical cancer. Differences in oncogenic potential of HPV types and changes in antiviral immunity response define stable disease or disease progression. Problems related to HPV-negative cervical cancer and the role of viral load in the prognosis of cervical cancer are considered.

Key words: cervical cancer, HPV-infection, prognosis.

Совокупность имеющихся на сегодня эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет однозначно утверждать, что рак шейки матки (РШМ) относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, которая передаётся половым путем [15, 22, 42, 56]. Наиболее частыми онкогенными генотипами, персистирующими в генитальном тракте, являются ВПЧ-16 и -18, особенно по сравнению с ВПЧ низкого риска по РШМ [37, 49, 61]. Суммарно на долю ВПЧ-16 и -18 приходится 45 % от общего числа генитальных папилломавирусов. Исследования последних лет показали, что 95 % неоплазм шейки матки содержат разновидности ВПЧ, принадлежащие к так называемым типам высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45) [27]. Удельный вес ВПЧ 16-го и 18-го типов увеличивается пропорционально тяжести морфологических изменений, достигая при инвазивном раке шейки матки 71–91 % [4, 7, 9, 18, 28].

Н. Pilch et al. (2001) обнаружили ДНК ВПЧ у 73,4 % больных инвазивным РШМ. ВПЧ-16 был обнаружен в 45,3 %, ВПЧ-18 – в 32,6 %, остальные редкие типы – в 22,1 % [45]. Среди 60 случаев инвазивного РШМ у 55 пациенток выявлялся ВПЧ 16-го типа, у 3 – ВПЧ-31, у 2 – ВПЧ-33 [35].

Вероятно, это связано с тем, что интеграция вирусов 16, 18 и 45-го типов в геном клетки-хозяина происходит значительно чаще, чем, например, 31-го или 33-го типов [58]. Анализ встречаемости различных генотипов ВПЧ при инвазивном раке и РШМ in situ провели С.М. Wheeler et al. (2009). Исследование генотипов ВПЧ при инвазивном РШМ обнаруживает ВПЧ-16 в 53,2 %, ВПЧ-18 – в 13,1 %, ВПЧ-45 – в 6,1 %, в то время как при РШМ in situ преобладающими являются ВПЧ-16 (56,3 %), ВПЧ-31 (12,6 %), ВПЧ-33 (8 %). Инвазивный РШМ, ассоциированный с ВПЧ-16 и -18, преобладает в более молодом возрасте, чем РШМ, ассоциированный с другими типами ВПЧ [60]. О преобладании ВПЧ 16-го и 18-го типов при инвазивном раке свидетельствуют и другие исследователи [20, 31, 37, 49, 58]. Однако существуют исследования, сообщающие об активном участии в генезе цервикального рака, помимо ВПЧ-16, таких генотипов, как ВПЧ-52 и -58 [31].

Существуют данные о взаимосвязи определенных генотипов ВПЧ с морфологическим строением опухоли. При плоскоклеточном варианте опухоли в 80–85 % выявляется 16-й тип ВПЧ-инфекции, в 15–20 % случаев – 18-й тип ВПЧ. У пациенток с

аденокарциномой шейки матки ВПЧ 18-го типа обнаружен в 50 % наблюдений, тогда как при плоскоклеточном раке – в 15 % [51]. В литературе имеются данные, что основными доминантными ВПЧ генотипами, ассоциированными с плоскоклеточным РШМ, являются ВПЧ-16, -18, -45, -31, -33, а с железистым раком – ВПЧ-16, -18, -45. Комбинированная атрибутивная фракция генотипов ВПЧ-16, -18, -45, -31 и -33 составляет 83,2 % – в развитии плоскоклеточного РШМ и 95,3 % – в развитии цервикальной аденокарциномы [11].

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований, посвященных ВПЧ-ассоциированным поражениям шейки матки, нет однозначного мнения о влиянии того или иного типа вируса на течение уже развившегося рака шейки матки, эффективность его лечения, взаимосвязи с появлением рецидивов.

Роль различных генотипов в прогнозе течения рака шейки матки

Широкое распространение ВПЧ-инфекции, различия в злокачественной потенции типов ВПЧ, изменения напряженности противовирусного иммунитета организма создают сложности для прогнозирования течения рака шейки матки. По данным литературы, наиболее высокую частоту рецидивов и метастазов, более короткую выживаемость имеют больные с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-18 [29, 50]. Частота ремиссии после лечения РШМ при ВПЧ-16 инфицировании спустя 3 года после лечения статистически значимо выше по сравнению с ВПЧ-18 РШМ. Среди опухолей шейки матки, ассоциированных с другими онкогенными типами ВПЧ (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59), отмечено преобладание частоты рецидивов заболевания и возрастание уровня смертности больных по сравнению с ВПЧ-16 РШМ через 2 и 3 года после лечения [6].

В исследование, проведенное S. Im et al. (2003), были включены 144 больные РШМ IV стадии после радикальной гистерэктомии и двухсторонней лимфодиссекции тазовых лимфатических узлов. Выявлен высокий уровень метастазирования в тазовые лимфоузлы у женщин с ВПЧ 18-го типа (48 %) по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ (28 %). При РШМ, обусловленном ВПЧ-18, наблюдалась более глубокая инвазия стромы. Частота рецидивов была более

высокой у пациенток инфицированных ВПЧ-18 по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ ($p=0,03$), несмотря на более высокие дозы лучевой терапии, – 67 % у ВПЧ-18 инфицированных пациенток против 49 % у пациенток, инфицированных другими типами ВПЧ [29].

Многофакторный анализ показал, что только ВПЧ-16 может играть значимую роль в оценке прогноза у больных РШМ, тогда как определение значения ВПЧ других типов нуждается в дальнейших исследованиях [45]. Тем не менее обнаружены отличительные особенности ВПЧ 18-го типа: высокая частота интеграции в геном, повышенное фосфорилирование E7, низкая частота апоптоза, что приводит к развитию опухолей с более агрессивными свойствами [6, 39].

Остается открытым вопрос о влиянии на прогноз заболевания наличия ВПЧ в лимфатических узлах. Состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором после стадии РШМ. Предполагается, что поражение лимфатических узлов уменьшает 5-летнюю выживаемость на 25,6 % в зависимости от стадии заболевания [34].

Исследование J. Slama et al. (2011) подтверждает взаимосвязь обнаружения ДНК ВПЧ в тазовых лимфатических узлах (ЛЮ) с их метастатическим поражением и менее благоприятным прогнозом. Авторами обследовано 24 больных РШМ IV2–IV3 стадий, перенесших тазовую лимфаденэктомию, включая парааортальные лимфоузлы. В первичной опухоли ДНК ВПЧ была обнаружена в 67 %. Наиболее часто выявлялся ВПЧ 16-го типа: в первичной опухоли – в 83 %, в лимфатических узлах – в 54 %. Метастазы в лимфоузлах были выявлены у 8 (33 %) больных, при этом ВПЧ обнаружен во всех пораженных опухолью лимфоузлах. Определение клинической значимости ВПЧ в гистологически отрицательных лимфоузлах требует дальнейших исследований [53].

Интересные данные получены учеными Санкт-Петербурга, которые обнаружили, что в подвздошных лимфатических узлах больных РШМ, подвергшихся операции Вертгейма, 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 ВПЧ-16 – в 51,72 %, затем ВПЧ-31 и -33 – в 17,24 % слу-

чаев. ВПЧ-18 генотип был выявлен у 4 (13,79 %) больных. Значимо чаще ДНК ВПЧ наблюдалась в метастатически измененных ЛУ, особенно при двустороннем поражении. Исследование вирусной нагрузки показало ее снижение при метастазировании РШМ: 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 [1]. Таким образом, доказано, что присутствие ДНК вируса папилломы человека в лимфатических узлах может являться ранним признаком метастатического поражения, и в перспективе ВПЧ-тест должен рассматриваться как предиктивный маркер для планирования адъювантной терапии.

Перспективным методом детекции микрометастазов является выявление сторожевых ЛУ [13, 36, 46]. Сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) – это группа лимфоузлов первого порядка, в которые осуществляется лимфоотток из пораженной опухолью зоны и которые в первую очередь поражаются метастазами. Отсутствие метастазов в СЛУ теоретически может свидетельствовать о нормальном статусе остальных лимфоузлов данного коллектора. С.С. Coutant et al. (2007) исследовали наличие ДНК ВПЧ в сторожевых лимфатических узлах. Сторожевые узлы идентифицированы в 40,7 % (110 ЛУ), из них 75 % приходилось на наружную подвздошную артерию, 9 % – на обтураторную группу ЛУ. Позитивными оказались 18,2 %. В опухоли шейки матки ДНК ВПЧ обнаружена в 57 % случаев, из них ВПЧ-16 – в 75,9 %, ВПЧ-18 – в 17,2 %, ВПЧ-31 – в 6,9 %. В сторожевых лимфоузлах ВПЧ выявлен в 50 % среди позитивных СЛУ и в 5,6 % – среди негативных [17]. Полученные результаты согласуются с рядом других исследований [16]. Однако есть работы, указывающие на отсутствие взаимосвязи между наличием ВПЧ и состоянием лимфатических узлов [12], а также утверждающие, что ни наличие ВПЧ, ни генотип вируса не влияют на прогноз РШМ [55]. Таким образом, установление прогностической значимости ДНК в сторожевых лимфоузлах у больных РШМ требует дальнейшего изучения. Можно полагать, что генотип ВПЧ является независимым прогностическим фактором лишь при раннем РШМ, в то время как на поздних стадиях определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса.

Вирус-негативный рак шейки матки и его прогноз

Помимо доказанной роли вирусной инфекции в развитии РШМ, имеются данные о существовании и вирус-негативных раков шейки матки, хотя мнения по этому вопросу неоднозначны. По данным эпидемиологических исследований, до 15 % цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [8]. Что это определяет – погрешности в проведении лабораторных исследований, наличие еще неизвестных вирусов или действительно существуют РШМ, не ассоциированные с вирусом папилломы человека? Окончательного ответа на этот вопрос нет, он остается предметом исследований.

В исследовании J.M. Walboomers et al. (1999) из 55 первоначально ВПЧ-негативных образцов при дополнительном исследовании осталось только 2 ВПЧ-отрицательных адекватных образца [59]. Ряд авторов указывают на то, что при плоскоклеточных опухолях головы и шеи у ВПЧ-инфицированных больных прогноз благоприятнее, чем при опухолях, не содержащих этот вирус [21, 33]. При этом обнаружена тесная корреляция между вирусной инфекцией и общей выживаемостью – 62 % против 26 % ($p=0,0003$) [32]. Аналогичные результаты были получены среди больных с опухолью ануса. В группе ВПЧ-16-положительных пациентов наблюдался более высокий коэффициент 4-летней безрецидивной (63,1 % против 15,6 %, $p<0,001$) и общей выживаемости (84,6 % против 39,8 %, $p=0,008$), чем в ВПЧ-16-отрицательной группе [10].

Выявлено, что у пациенток с РШМ в 92,3 % было инфицирование ВПЧ типами высокого канцерогенного риска, в 7,7 % ВПЧ не выявлен. При этом наблюдается устойчивая тенденция преобладания среди ВПЧ-отрицательных РШМ аденокарцином худшего прогноза, чем среди ВПЧ-положительных [5]. Таким образом, одни авторы доказывают, что обнаружение ВПЧ-отрицательных РШМ связано с артефактами методик исследования [14, 57]. Другие считают, что такие опухоли действительно существуют, но принадлежат к более агрессивным и патогенез их отличается от ВПЧ-положительных РШМ. Отсутствие ответа на проводимое химио- и лучевое лечение у больных РШМ может быть

связано с нарушением механизма апоптоза, что является последствием мутаций в гене p53 [24].

Роль вирусной нагрузки в прогнозе РШМ

Прогностическая значимость стадии у больных РШМ признана давно [23, 52]. При РШМ II–III стадий важными прогностическими факторами являются размер первичной опухоли и наличие параметральной инвазии [44]. К основным прогностическим критериям также относятся глубина инвазии стромы, капиллярно-лимфатическая инвазия, длительность облучения [48]. Исследование, проведенное учеными Тайваня, выявило 7 независимых факторов прогноза у больных РШМ II–III стадий, влияющих на общую выживаемость: размер опухоли, возраст пациенток, начальный уровень SCC (с худшим прогнозом ассоциируется уровень ≥ 10 ед), параметральная инвазия, наличие гидронефроза, вовлеченность мочевого пузыря или прямой кишки, метастазы в лимфатических узлах [30]. Также к факторам, влияющим на прогноз заболевания, относят гистотип опухоли, начальный уровень опухолевого антигена SCC, уровень гемоглобина до начала лечения, вовлеченность тазовых и парааортальных лимфатических узлов [41, 44, 62]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже при одинаковой стадии заболевания [2]. Поэтому прогностические факторы часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект.

В качестве прогностических факторов течения РШМ рассматриваются типы вируса папилломы, сочетание нескольких типов вируса, высокая вирусная нагрузка, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина и некоторые другие. Одним из критериев, с помощью которого можно распознать клинически значимую инфекцию, способную развиваться в заболевание, является вирусная нагрузка, хотя ее прогностическая ценность пока однозначно не определена. В ряде работ отмечена ассоциация вирусной нагрузки со стадией заболевания [26, 43]. В то же время имеются публикации с противоположными результатами, указывающими на отсутствие влияния вирусной нагрузки на опухолевую прогрессию [54].

По степени тяжести прогноза заболевания РШМ располагаются по возрастающей следующим образом: ВПЧ-положительные опухоли с высокой вирусной нагрузкой, ВПЧ-отрицательные опухоли

с низкой вирусной нагрузкой, ВПЧ-отрицательные опухоли [19]. Вирусная нагрузка определяет вероятность развития рецидива и дает возможность спрогнозировать течение заболевания в ближайшие сроки [25]. При изучении прогностических факторов рецидива у больных с положительным краем резекции при отрицательном результате на ВПЧ-инфекцию возникновение рецидива зафиксировано в 9,3 %, при положительном – в 36,4 % случаев. При отрицательном крае резекции и отрицательном результате ВПЧ-тестирования развития рецидивов не наблюдалось [47]. Результаты ВПЧ-тестирования можно считать более важным прогностическим фактором, чем состояние края резекции. Отрицательная прогностическая ценность ВПЧ-теста для диагностики рецидива или неизлеченности после органосохраняющих операций приближается к 100 % [38, 40, 47].

Выявлено, что прогрессия заболевания тесно связана с вирусной нагрузкой. При исследовании связи между количеством копий ДНК ВПЧ 16-го типа и степенью дисплазии установлено, что прогрессия заболевания обусловлена большим числом копий генома ВПЧ, что увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развитие заболевания [43]. Выявлено снижение показателей вирусной нагрузки по мере прогрессирования заболевания: при карциноме шейки матки *in situ* среднее количество копий вирусной ДНК составило $8,2 \times 10^9$, при инвазивном раке – $8,5 \times 10^8$. При этом происходит уменьшение количества копий ДНК ВПЧ-16 и -18 по мере увеличения стадии заболевания. Выявлено снижение вирусной нагрузки при метастазировании РШМ в регионарные ЛУ: при метастатическом раке количество копий вирусной ДНК составило $9,7 \times 10^5$, при отсутствии метастазов – $2,1 \times 10^6$ [3].

Таким образом, учитывая доказанную роль ВПЧ-инфекции в развитии РШМ, изучение различных аспектов этой проблемы позволит дать научное объяснение различному течению заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, выявить новые диагностические и прогностические критерии для постановки раннего диагноза, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия больным инвазивным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 34–39.
2. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. 349 с.
3. Евстигнеева Л.А. Вирусологические и клинко-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 22 с.
4. Золотоверхая Е.А., Шипицына Е.В., Юшманова Е.С. и др. Распространенность онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». М., 2008. С. 50–51.
5. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Шинкаркина А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз // Российский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 23–26.
6. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. и др. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 185–190.
7. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.В. и др. Особенности распространения различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 41–45.
8. Комарова Л.Е. Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор // Опухоли репродуктивной системы. 2009. № 3–4. С. 78–83.
9. Лялина Л.В., Вяткина Г.П., Петрова Т.Ф. и др. Проблемы эпидемиологической диагностики и профилактики злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2003. № 4 (4). С. 147–151.
10. Прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли у пациентов с плоскоклеточным раком ануса, проходящих комбинированную химиорадикотерапию. [Электронный ресурс] – URL: www.hpvinfo.ru/news/cancer. 14.10.2010.
11. Боси Ф.Х. Релевантность распространенности типов ВПЧ при раке шейки матки // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей». Белоруссия, Гомель, 2010. Проблемы здоровья и экологии. 2010. Прил. № 1 к № 1 (23). С. 53–55.
12. Baay M.F., Koudstaal J., Hollema H. et al. Detection of HPV-16 DNA by PCR in histologically cancer free lymph nodes from patients with cervical cancer // J. Clin. Pathol. 1997. Vol. 50. P. 960–961.
13. Barranger E., Granek E., Cortez A. et al. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma // Cancer. 2003. Vol. 97. P. 3003–3009.
14. Bohmer G., van den Brule A., Brummer O. et al. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. P. 118–120.
15. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. P. 244–265.
16. Chan P.K., Yu M.M., Cheung T.H. et al. Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in primary tumour and lymph nodes of patients with early stage cervical carcinoma // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 33. P. 201–205.
17. Coutant C., Barranger E., Cortez A. et al. Frequency and prognostic significance of HPV DNA in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18 (9). P. 1513–1517.
18. Dal Bello B., Spinillo A., Alberizzi P. et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions // J. Med. Virol. 2009. Vol. 81. P. 703–712.
19. Datta N., Kumar P., Singh S. et al. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study // Gynecol. 2006. Vol. 103 (1). P. 100–105.
20. de Cremoux P., de la Rochefordiere A., Savignoni A. et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (94). P. 778–782.
21. Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. P. 261–269.
22. Franco E.L., Schleht N.F., Saslov D. The epidemiology of cervical cancer // Cancer J. 2003. Vol. 9. P. 348–359.
23. Fyles A., Pintilie M., Kirkbride P. et al. Prognostic factors for survival in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis // Radiother. Oncol. 1995. Vol. 35 (2). P. 107–117.
24. Harima Y., Sawada S., Nagata K. et al. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. Vol. 52. P. 1345–1351.
25. Herbert A. Cervical cancer prevention: screening // 25th Intern. Conf. Clin. and Educ. Workshop, 2009. P. 125–139.
26. Hernandez-Hernandez D.M., Ornelas-Bernal L., Guido-Jimenez M. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 90. P. 310–317.
27. 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 (7). P. 423–428.
28. Holly E.A. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV // Annu. Rev. Public. Health. 1996. Vol. 17. P. 69–84.
29. Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 4145–4150.
30. Jen-Yu Tseng, Ming-Shien Yen, Nae-Fong Twu et al. Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 202 (2). P. 1–7.
31. Kevin A. Ault Cervical Cancer Prevention: Better Tests, Better Tools, and More Equitable Outcomes // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103 (18). P. 1352–1353.
32. Lassen P., Eriksen J.G., Hamilton-Dutoit S. et al. Влияние ВПЧ-ассоциированной экспрессии p16INK4A на эффект лучевой терапии и выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (12). P. 214–220.
33. Licitra L., Perrone F., Bossi P. et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 5630–5636.
34. Lukaszuk K., Liss J. Detection of HPV DNA presence in lymph nodes as predictive factor in cervical carcinoma patients // Wiad. Lek. 2007. Vol. 60 (7–8). P. 365–370.
35. 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.
36. Martinez-Palones J.M., Gil-Moreno A., Perez-Benavente M.A. et al. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radioabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 92. P. 845–850.
37. Muñoz N., Méndez F., Posso H. et al. Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results // J. Infect. Dis. 2004. Vol. 190 (12). P. 2077–2087.
38. Park J., Bae J., Lim M.C. et al. Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia // J. Gynecol. Oncol. 2009. Vol. 20 (2). P. 86–90.

39. Park J., Hwang E., Park S. *et al.* Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers // *Gynecol. Oncol.* 1997. Vol. 65. P. 121–130.
40. Park J.Y., Lee S.M., Yoo C.W. *et al.* Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 39–44.
41. Parker K., Gallop-Evans E., Hanna L. *et al.* Five-year experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 140–146.
42. Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. S. 11–25.
43. 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.
44. Perez C.A., Grigsby P.W., Nene S.M. *et al.* Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone // *Cancer*. 1992. Vol. 69. P. 2796–2806.
45. 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. Gynecol.* 2001. Vol. 23 (2). P. 91–101.
46. Plante M., Renaud M.C., Têtu B. *et al.* Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 91. P. 494–503.
47. Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. Vol. 8 (1). P. 90–94.
48. *Prognostic Factors in Cancer* / Eds. P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson, R.V.P. Hutter, L.H. Sobin. Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / Под ред. В.Е. Кратенка. Минск, 1999. 332 с.
49. Richardson H., Kelsall G., Tellier P. *et al.* The natural history of type-specific HPV infections in female university students // *Cancer Epidemiol. Biol. Prev.* 2003. Vol. 12. P. 485–490.
50. Schwartz S., Daling J., Shera K. *et al.* Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1906–1916.
51. Sherman M.E., Wang S.S., Carreon J., Devesa S. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States // *Cancer*. 2005. Vol. 103 (6). P. 1258–1264.
52. Sigurdsson K., Hrafnkelsson J., Geirsson G. *et al.* Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factor based on Icelandic population data, 1964–1988 // *Gynecol. Oncol.* 1991. Vol. 43. P. 64–70.
53. Slama J., Drazdakova M., Dundr P. *et al.* High-risk human papillomavirus DNA in paraaortic lymph nodes in advanced stages of cervical carcinoma // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50 (1). P. 46–49.
54. Szoke K., Sapy T., Krasznai Z. *et al.* Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities // *J. Med. Virol.* 2003. Vol. 71. P. 585–592.
55. Tong S., Lee Y., Park J. Human papillomavirus genotype as prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007. Vol. 17. P. 1307–1313.
56. Trottier H., Franco E.L. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention // *Am. J. Manag. Care*. 2006. Vol. 12. P. 462–472.
57. van Muyden R., ter Harmsel B., Smedts F. *et al.* Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinomas in Russian women: a prognostic study // *Cancer*. 1999. Vol. 85. P. 2011–2016.
58. Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I. *et al.* Type dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68 (1). P. 307–313.
59. Walboomers J.M., Jacobs M.B., Manos M.M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* 1999. Vol. 189 (1). P. 12–19.
60. Wheeler C.M., Hunt W.C., Joste N.E. *et al.* Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101 (7). P. 475–487.
61. Woodman C.B., Collins S., Winter H. *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 1831–1839.
62. Yalman D., Aras A.B., Ozkok S. *et al.* Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003. Vol. 24. P. 309–314.

Поступила 10.10.12