

ОПУХОЛИ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМ

С.В. Винокурова, М.М. Давыдов

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Цель исследования. Провести систематический анализ литературных данных о новых молекулярно-биологических исследованиях, а также о современных направлениях диагностики и профилактики злокачественных опухолей, индуцированных вирусом папиллом человека. Особое внимание уделено потенциальной роли вирусов папиллом человека в развитии опухолей различных анатомических локализаций.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в базе данных PubMed по данной теме за последние 15 лет.

Результаты. Обширные эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования показали этиологическую роль вирусов папиллом человека высокого канцерогенного риска в развитии рака шейки матки, а также других опухолей аногенитального тракта и опухолей ротоглотки. Потенциальная роль вирусов папиллом человека в развитии опухолей других анатомических локализаций является недостаточно изученной и требует дальнейших исследований в этом направлении. Анализ молекулярных механизмов вирус-индуцированного канцерогенеза позволил разработать новые подходы к диагностике, а также к профилактической вакцинации против опухолей, вызванных вирусом папиллом человека.

Заключение. Выяснение молекулярных механизмов HPV-индуцированного канцерогенеза предоставляет основу для разработки новых диагностических и терапевтических подходов для лечения HPV-ассоциированных поражений различных анатомических локализаций.

Ключевые слова: вирус папиллом человека (*human papillomavirus, HPV*), вирусы папиллом высокого канцерогенного риска (*high-risk HPV, HR-HPV*), HPV-ассоциированные опухоли человека, рак шейки матки.

HUMAN TUMORS ASSOCIATED WITH PAPILLOMAVIRUS (HPV)

S.V. Vinokurova, M.M. Davydov

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the literature data on the novel molecular biology research as well as on the modern trends in diagnosis and prevention of malignant tumors induced by human papillomavirus (HPV). Particular emphasis is being put on a potential role of human papillomavirus in the development of tumors of various anatomical localizations.

Materials and Methods. The review includes the data from foreign and Russian articles having been published in PubMed database on the subject over the past 15 years.

Results. Extensive epidemiological and molecular biological studies demonstrated the etiological role of human papillomaviruses of high carcinogenic risk in the development of cervical cancer as well as of other tumors of anogenital tract and oropharynx. The potential role of human papillomaviruses in the development of tumors of other anatomical localizations is not sufficiently explored and requires further research in this respect. The analysis of molecular mechanisms of virus-induced carcinogenesis allowed to devise new approaches to diagnosis as well as to preventive vaccination against tumors caused by human papillomavirus.

Conclusion. The identification of molecular mechanisms of HPV-induced carcinogenesis provides a basis for the development of novel diagnostic and therapeutic approaches to the treatment of HPV-associated lesions of various anatomical localizations.

Keywords: human papillomavirus (HPV), high-risk human papillomavirus (*high-risk HPV, HR-HPV*), HPV-associated human tumors, cervical cancer.

Вирусы папиллом человека

В течение последних трех десятилетий стало ясно, что вирусы играют важную роль в развитии различных злокачественных новообразований человека и животных. Около 18% опухолей человека имеют вирусное происхождение [1]. Вирусы папиллом относятся к семейству *Papillomaviridae*. Папилломавирусы — одна из наиболее гетерогенных групп вирусов, инфицирующих как человека, так и животных. Вирусы папиллом человека (human papillomavirus, HPV) в большинстве случаев вызывают бессимптомную инфекцию. Когда снижен иммунитет, инфекция HPV может проявляться в виде доброкачественных поражений на коже и слизистых. Однако пристальное внимание исследователей к вирусам папиллом человека связано с HPV-ассоциированным опухолям человека, наиболее значимыми из которых являются рак шейки матки, а также опухоли аногенитальной области и ротоглотки [2, 3].

В настоящее время известно более 189 типов вирусов папиллом, из них более 120 типов — это вирусы папиллом человека [4]. HPV разделяют на пять эволюционных групп на основании различий в ДНК последовательности (Альфа-, Бета-, Гамма-, Мю- и Нью- группы). Только вирусы Альфа-группы инфицируют слизистый эпителий аногенитальной области и некоторых отделов ротоглотки и чаще всего выявляются в опухолевых тканях. Вирусы папилломы, входящие в Бета-, Гамма-, Мю- и Нью-группы, инфицируют только кожный эпителий и не вызывают злокачественных новообразований. В связи с этим, HPV подразделяются на кожные и мукозальные типы. По степени риска развития онкологических заболеваний HPV делятся на две основные группы: высокого канцерогенного риска (high-risk HPV, HR-HPV) и низкого канцерогенного риска (low-risk HPV, LR-HPV). К HR-HPV относятся HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, и 70; к LR-HPV — 6, 11, 42, 43, и 44 [5].

Несмотря на многообразие типов HPV, вирусные частицы у всех вирусов имеют сходную оболочечную икосаэдрическую структуру около 50–60 нм в диаметре. Геном HPV представляет собой двуцепочечную кольцевую ДНК молекулу (эписому) размером около 8000 пар оснований, которая содержит восемь или девять кодирую-

щих последовательностей (рамки считывания вирусных белков) и регуляторную область (long control region, LCR). Рамки считывания в вирусном геноме подразделены на ранние (early — E) и поздние (late — L), в зависимости от времени начала экспрессии во время нормального вирусного цикла (рис. 1). Все HPV содержат ранние гены (*E6, E7, E1, E2, E4* и *E5*), кодирующие вирусные белки, вовлеченные в репликацию вирусного генома, регуляцию клеточного цикла в механизмы иммунной эвазии. Поздние гены кодируют главный и малый капсидные белки (*L1* и *L2*), выполняющие структурную функцию, формируя капсид вирионов [3]. *E6* и *E7* являются вирусными онкобелками, играющими ключевую роль в регуляции клеточного цикла и в злокачественной трансформации за счет взаимодействия с многочисленными клеточными мишенями, наиболее хорошо известными из которых являются белки-супрессоры опухолевого роста p53 и pRB [6].

Вирусный жизненный цикл для всех типов HPV зависит от процесса дифференцировки плоскоклеточного эпителия. Общие принципы организации вирусного цикла сходны для всех HPV. После инфекции эпителиальных клеток вирус может устанавливать три различных вида инфекции: *латентную, продуктивную и трансформирующую*. Молекулярные механизмы, контролирующие переход из одного типа инфекции в другой, в настоящее время недостаточно изучены. Однако достоверно показано, что ключевым механизмом в прогрессии продуктивной HR-HPV инфекции в трансформирующую является повышение экспрессии вирусных трансформирующих белков *E6* и *E7*. Высокий уровень онкобелков HR-HPV *E6* и *E7* в клетках нарушает антипролиферативный клеточный механизм и индуцирует хромосомную нестабильность, что, как полагают, является ключевым событием, запускающим каскад канцерогенной прогрессии [7].

HPV-ассоциированные опухоли человека

Ежегодно в мире регистрируется более 610 000 новых случаев рака, являющихся прямым следствием HPV-инфекции [8]. По данным Международного агентства по изучению рака (*International Agency for Research on Cancer*,

IARC), убедительные доказательства этиологической роли HPV представлены для рака шейки матки, вульвы, влагалища, пениса, ануса и ротоглотки.

Ассоциация HPV с опухолевыми заболеваниями человека наиболее хорошо изучена для новообразований шейки матки. Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин и занимает второе место по частоте встречаемости после рака молочной железы. Частота встречаемости HPV у молодых сексуально активных женщин и мужчин и составляет около 50–80%. В большинстве случаев инфекция HPV носит транзитный характер и только в 10% случаев — персистирующий [9]. Длительная персистенция высокоонкогенных типов HPV более двух лет является наиболее опасным фактором прогрессии предраковых поражений шейки матки [10].

Прогрессия HPV-индуцированных поражений любой локализации характеризуется четко выраженной стадийностью от предопухолевых поражений (интраэпителиальные неоплазии)

до инвазивных опухолей. Интраэпителиальные неоплазии легкой степени (cervical intraepithelial neoplasia, CIN1) в 60–70% случаев спонтанно регрессируют, тогда как неоплазии умеренной и высокой степени (CIN2/3) чаще персистируют и прогрессируют [11]. HPV обнаруживается в 90–100% цервикальных поражений, как в ранних неоплазиях, так и в опухолях шейки матки (табл. 1). При асимптоматической инфекции и интраэпителиальных поражениях первой степени (CIN1) чаще всего встречаются множественные типы HPV. Частота обнаружения HR-HPV возрастает с прогрессией заболевания. Так, в CIN1 HR-HPV обнаруживается примерно в 50–70% случаев, в CIN2 — в 85%, в CIN3 и инвазивных опухолях около 90% и 100%, соответственно [6].

Другие опухоли аногенитального тракта включают опухоли вульвы, влагалища, пениса и ануса. Общая частота встречаемости HPV при раке вульвы составляет (40–51%) и зависит от гистологической формы опухоли (табл. 1). Большинство опухолей вульвы (92%) являются

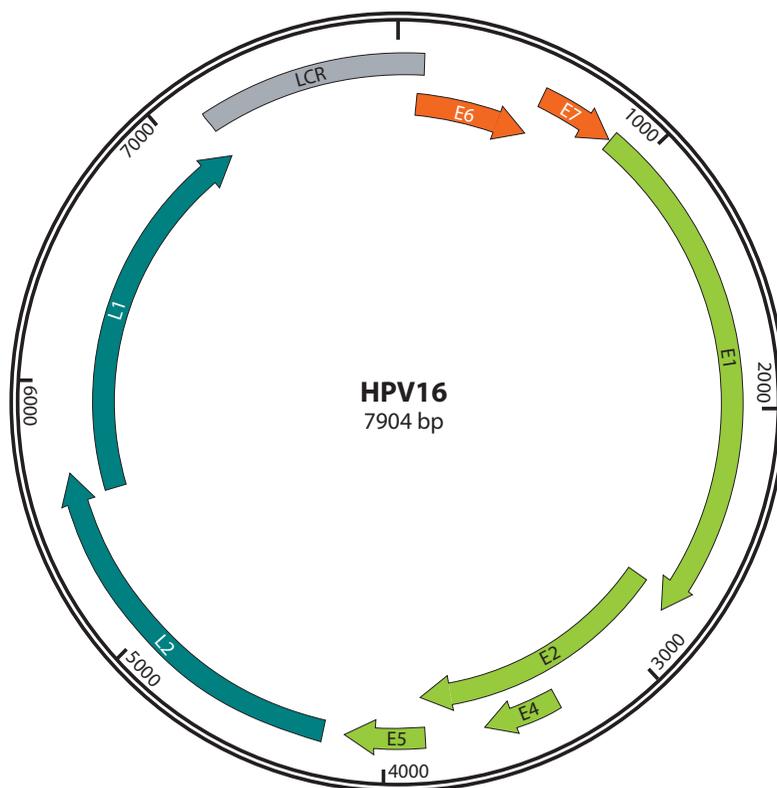


Рис. 1. Структура генома вируса папилломы 16 типа
 Рамки считывания: ранние (early — E) и поздние (late — L). Ранние гены — E6, E7, E1, E2, E4 и E5; поздние (L1 и L2), кодирующие капсидные белки. LCR (long control region) — регуляторная последовательность вирусного генома.

ороговевающими плоскоклеточными карциномами. HPV обнаруживается только в 6% случаев ороговевающего плоскоклеточного рака, однако, выявляется в 90% интраэпителиальных неоплазий и базальноклеточном раке вульвы [12, 13]. HPV 16, наиболее распространенный тип HPV при раке вульвы, обнаруживается в 60% инвазивных опухолей.

HPV является этиологическим фактором около 65% опухолей влагалища, и в этом случае HPV 16 также является наиболее распространенным типом HPV и обнаруживается в 60% инвазивных опухолей.

Что касается HPV-ассоциированных опухолей у мужчин, то HPV вызывает 90–93% опухолей ануса (табл. 1). HPV 16 является наиболее распространенным типом HPV. Опухоли этой локализации наиболее часто встречаются у гомосексуальных мужчин, индивидуумов с историей анальных папиллом, и у иммуносупрессированных индивидуумов [14].

HPV вызывает до 42% опухолей пениса и частота встречаемости HPV зависит от гистологического типа опухоли. В инвазивных опухолях HPV 16 является превалирующим типом (40–70%) (табл. 1) [15]. ДНК HPV обнаруживается также в сперме здоровых мужчин с асимптоматической HPV-инфекцией эпителия полового члена и, по всей видимости, является результатом десквамации HPV-инфицированных клеток [16].

Как уже сказано выше, HPV является этиологическим фактором ряда опухолей головы и шеи. Плоскоклеточный рак органов головы

и шеи (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) является шестым наиболее распространенным раком во всем мире. Хотя ДНК HPV обнаруживается в HNSCC опухолях различных анатомических участков, HPV-индуцированные опухоли обычно находятся в ротоглотке (oropharyngeal carcinomas, OPC), слизистая оболочка которой чувствительна к HPV-индуцированной трансформации [17]. 50% опухолей ротоглотки ассоциированы с HR-HPV, преимущественно с HPV 16 типа. Инфекция HPV индуцирует развитие опухоли по тому же механизму, как и при раке шейки матки. HPV-ассоциированные карциномы ротоглотки представляют отдельную группу опухолей, отличающихся по молекулярно-биологическим и клиническим характеристикам от HPV-негативных опухолей (HPV– OPC). Так, HPV– OPC накапливают приблизительно в два раза больше мутаций, чем HPV+ OPC и обычно содержат мутированный p53, тогда как p53 дикого типа обнаруживается в HPV+ OPC. HPV+ OPC клинически представляют собой опухоли, обнаруживаемые у более молодых пациентов, и с обширным вовлечением лимфатических узлов. Несмотря на это, пациенты с HPV-положительными опухолями характеризуются более высокими показателями 5-летней (50%) и абсолютной выживаемости (30%) [18] и обычно более чувствительны к радио- и химиотерапии [19]. HPV-статус теперь является независимым прогностическим фактором выживаемости пациентов с OPC [20].

Таблица 1

Опухоли с установленной HPV этиологией

Тип опухоли	Тип HPV	Частота HPV,%
Плоскоклеточный рак шейки матки	16, 18, 59, 58, 33, 11, 31, 52, 45, 68, 51, 56, 39, 70, 69, 68b	99
Аденокарцинома матки	18, 16, 45, 33, 31	99
Рак влагалища	16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11	40–64
Рак вульвы	16, 18, 56, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 59, 68, 58, 6, 11	40–51
Анальные карциномы	16, 18, 6, 11, 31, 33, 45	90–93
Карциномы пениса	16, 18, 11, 45, 69	36–40
Плоскоклеточный рак головы и шеи	16, 33, 18, 35, 56	12.9–33
Рак ротоглотки	16, 32, 35, 45, 53, 33	50–60

Жирным шрифтом отмечен превалирующий тип HPV.

Опухоли с предполагаемой ассоциацией с HPV

Роль вируса папилломы человека в возникновении и развитии опухолей других локализаций остается невыясненной. Вследствие высокой распространенности, ДНК вирусов папиллом обнаруживают в различных опухолях, однако, этиологическую роль HPV в развитии различных новообразований убедительно доказать не удастся.

Рак кожи

Роль вируса папилломы человека в возникновении и развитии рака кожи противоречива. Возможность вирусной природы меланомы, а также немеланомных новообразований кожи обсуждается давно. Связь между HPV-инфекцией и немеланомным раком кожи, плоскоклеточной (squamous cell carcinoma, SCC) и базальноклеточной карциномой (basaloid cell carcinoma, BCC) неясна, за исключением иммуносупрессивных пациентов и людей с определенной генетической предрасположенностью. Мукозальные типы HPV, особенно HPV 16, обнаруживаются в SCC и BCC кожи, но реже HPV 2, 31, 34, 35, 58, 61 и 73. При этом наличие HR-HPV в SCC и в BCC коррелирует с диффузной окраской на p16^{INK4a}, являющейся суррогатным маркером трансформирующей инфекции, вызванной HR-HPV [21]. Возможная роль кожных HPV (группы Бета-HPV) в развитии немеланомного рака кожи поддерживается рядом эпидемиологических исследований, а также молекулярным анализом функции вирусных белков Бета-HPV-типов и данными серологических исследований [22]. Предполагается, что Бета-HPV участвуют в процессе канцерогенеза на ранних стадиях развития части (SCC и BCC), однако, на более поздних стадиях заболевания может происходить потеря вирусного генома [23].

В меланомах никакой корреляции между клиническими и патологическими характеристиками и наличием ДНК HPV обнаружено не было [24].

Рак яичника

В последнее время накопилось достаточно много данных о наличии HPV-последовательностей в клетках рака яичника (РЯ). Однако вопрос о значении HPV в развитии РЯ оста-

ся спорным. Метаанализ данных показал, что частота встречаемости HPV при раке яичника варьирует от 4 до 31% (17,5% в среднем) и зависит от географической зоны, но не зависит от метода, использованного для анализа ДНК HPV [25, 26]. При этом некоторые исследования показали наличие экспрессии вирусных онкогенов в опухолевых клетках яичника [27]. Среди наиболее часто обнаруживаемых при раке яичника HR-HPV были HPV16 и HPV 18 [27, 28].

Рак груди

ДНК HR-HPV таких типов, как 16 и 18, обнаруживается при раке груди, и частота обнаружения варьирует от 0% до 35,6%. Только в редких случаях HPV-положительных опухолей была показана экспрессия вирусных онкогенов [29, 30]. В опытах *in vitro* показано, что инфекция HPV высокого канцерогенного риска может индуцировать инвазивную и метастатическую активность клеток рака груди как через регуляцию Id-1, так и через взаимодействие с ErbB-2 рецептором и активацию бета-катенина [30, 31]. Некоторые данные позволяют предположить, что вирус выступает инициатором процесса трансформации на ранних стадиях развития рака груди и впоследствии исчезает при прогрессии заболевания [32].

Рак легкого

Метаанализ результатов 9 исследований, включающих 1094 больных раком легкого (РЛ) и 484 здоровых индивидуумов, показал, что наличие ДНК HR-HPV было статистически достоверно выше у пациентов с РЛ, чем у здоровых доноров (37,57% vs 10,54%). Частота HPV зависит от географической зоны, и в азиатских странах достигает 43,81%. HPV16 и HPV18 являются наиболее распространенными типами HR-HPV [33].

Рак мочевого пузыря

Три независимых метаанализа результатов, совместно включающих результаты 78 исследований, показали прямую корреляцию рака мочевого пузыря и присутствия ДНК HPV [34]. Было также показано, что HPV-положительные опухоли более агрессивны и имеют плохой прогноз [35].

Данные о распространенности HPV требуют дальнейшего уточнения и имеют важное значение для оценки значимости HR-HPV, особенно в том, что касается диагностики, прогноза и использования вакцин против HPV для профилактики опухолей других локализаций.

Диагностика и лечение HPV-ассоциированных поражений

Учитывая высокую распространенность рака шейки матки (РШМ), а также других HPV-ассоциированных опухолей, диагностика предраковых поражений на стадии интраэпителиальной неоплазии является актуальной проблемой. Для ранней диагностики интраэпителиальных неоплазий широко применяют цитологический метод Pap-тест (тест по Папаниколау) и молекулярные методы выявления ДНК HPV. Однако на сегодняшний день данные о специфичности и чувствительности всех перечисленных методов неоднозначны.

Тесты для HPV диагностики обеспечивают высокочувствительную детекцию HPV. Однако ДНК HPV тестирование обладает низкой специфичностью (около 50%) для обнаружения предраковых поражений шейки матки различной степени тяжести. Тестирование HR-HPV не может различить транзистную инфекцию, типичную для большинства случаев HPV-инфицирования, и трансформирующую HPV-

инфекцию. Кроме того, вирусная нагрузка (количество копий HPV) на стадии продуктивной вирусной инфекции (ранние CIN1 и CIN2 для шейки матки) не отражает степени тяжести и размера интраэпителиальных неоплазий.

Повышение экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7 является пусковым механизмом трансформации инфицированного эпителия и необходимо для прогрессии предраковых поражений и рака шейки матки. Таким образом, наиболее перспективными биомаркерами, позволяющими улучшить диагностическую надежность, являются маркеры, основанные на детекции повышенной экспрессии вирусных онкогенов E6/E7. Так как в настоящее время широко используется суррогатный маркер трансформации, индуцированной HR-HPV — ингибитор циклин-зависимых киназ p16^{INK4A}, Белок p16^{INK4A} является продуктом гена CDKN2A и подавляет активность циклин-зависимых киназ 4 и 6, которые регулируют G1-фазу клеточного цикла. Экспрессия этого белка в нормальных клетках ограничена, однако, при HPV-инфекции онкобелок E7 связывается с белком-супрессором опухолевого роста pRB, что приводит к деградации последнего и, как следствие, к избыточной экспрессии p16^{INK4A} (рис. 2) [36]. Было убедительно показано, что при развитии предраковых поражений шейки матки повышенная экспрессия p16^{INK4A} связана с онкогенной трансформацией,

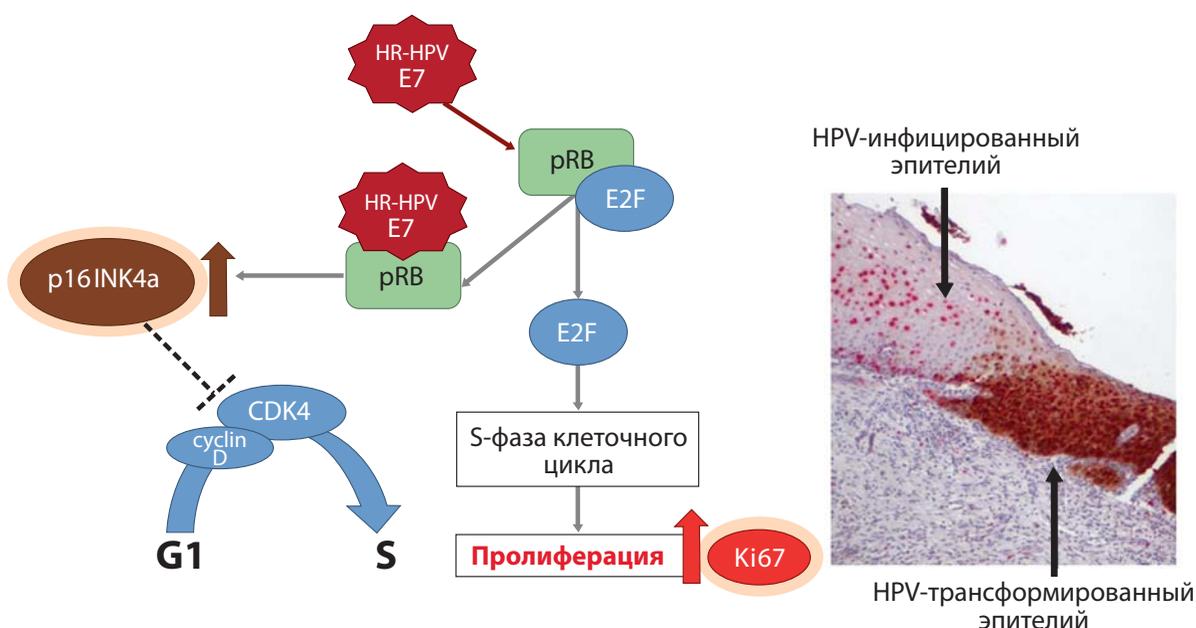


Рис. 2. Механизм гиперэкспрессии p16^{INK4A} в HPV-трансформированных клетках

вызванной персистенцией HPV высокого канцерогенного риска [37, 38].

Окрашивание на белок p16^{INK4}, однако, в ряде случаев дает ложноположительные результаты. Не связанное с HPV повышение экспрессии p16^{INK4} происходит в метапластических клетках на терминальных стадиях дифференцировки и в результате атрофических изменений эпителия. Поэтому для цитологических исследований одним из перспективных методов диагностики HPV-ассоциированных поражений шейки матки является двойное окрашивание на p16^{INK4} и маркер пролиферации Ki67. Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, экспрессирующих одновременно p16 и Ki67, указывает на HPV-индуцированное нарушение клеточного цикла и обеспечивает более точную диагностику поражений умеренной и высокой степени тяжести. Двойное окрашивание на p16^{INK4}/Ki67 показало гораздо более высокую специфичность (около 97%) при одинаковой чувствительности по сравнению ДНК HPV тестом и PAP тестом для обнаружения предраковых поражений шейки матки различной степени тяжести [39, 40].

Лечение, как и диагностика HPV-инфекции, остается актуальной задачей, так как специфических препаратов, подавляющих или элиминирующих инфекцию HPV, до настоящего времени не найдено. Инфекционная этиология HPV-ассоциированных поражений дает уникальную возможность для профилактической вакцинации и использования противовирусного лечения для подавления или устранения ви-

русных инфекций и предотвращения возникновения вирус-индуцированных опухолей.

В настоящее время лицензированы 3 вакцины против вирусов папиллом человека. Вакцины против HPV содержат главные капсидные белки L1, которые сами собираются в вирусоподобные частицы (virus-like particles, VLPs). Квадривалентная HPV вакцина (Gardasil, Гардасил 4) содержащая VLP HPV 6, 11, 16 и 18, и бивалентная вакцина против HPV 16 и 18 типов (Церварикс) показали почти 100-процентную защиту от предраковых поражений шейки матки, связанных с данными генотипами вируса. В 2014 году лицензирована 9-валентная вакцина (Гардасил 9), в которую, кроме антигенов HPV 6, 11, 16, 18 типов, содержащихся в Гардасил 4, включены антигены еще 5 типов HPV (31, 33, 45, 52 и 58), для того чтобы повысить уровень защиты от рака шейки матки более чем на 90%, а также увеличить эффективность защиты против других HPV-индуцированных опухолей [41].

Профилактическая вакцинация против HPV предотвращает интраэпителиальные неоплазии, индуцированные HPV высокого риска, но не оказывают терапевтического воздействия на уже существующие предраковые повреждения. В настоящее время разработаны и проходят клинические испытания несколько терапевтических вакцин против наиболее распространенных HPV 16 и 18 типов [42]. Две терапевтические вакцины, VGX-3100 и ProCervix, обе против E6 и E7 онкобелков HPV 16/18, продемонстрировали первые результаты в I и II фазе клинических испытаний [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. zur Hausen H. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene*. — 2001. — 20(54):7820–7823.
2. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. — 2012. — 30 Suppl 5(F55–70).
3. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Каширников А.Ю., Жордания К.И. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // Онкогинекология. — 2013. — № 1. — С. 35–42.
4. Bernard H.U., Burk R.D., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H., de Villiers E.M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. — 2010. — 401(1):70–79.
5. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study G. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. — 2003. — 348(6):518–527.
6. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. — 2015. — 25 Suppl 1(2–23).
7. zur Hausen H. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res*. — 2009. — 130(3):209.

8. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. — 2012. — 30 Suppl 5(F12–23).
9. Winer R.L., Kiviat N.B., Hughes J.P., Adam D.E., Lee S.K., Kuypers J.M., Koutsky L.A. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. — 2005. — 191(5):731–738.
10. Wheeler C.M., Hunt W.C., Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer. *J Infect Dis*. — 2006. — 194(9):1291–1299.
11. Woodman C.B., Collins S., Winter H., Bailey A., Ellis J., Prior P., Yates M., Rollason T.P., Young L.S. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. — 2001. — 357(9271):1831–1836.
12. Hording U., Daugaard S., Junge J., Lundvall F. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. — 1996. — 15(3):230–234.
13. Toki T., Kurman R.J., Park J.S., Kessis T., Daniel R.W., Shah K.V. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol*. — 1991. — 10(2):107–125.
14. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. — 2009. — 124(7):1626–1636.
15. Rubin M.A., Kleter B., Zhou M., Ayala G., Cubilla A.L., Quint W.G., Pirog E.C. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol*. — 2001. — 159(4):1211–1218.
16. Luttmer R., Dijkstra M.G., Snijders P.J., Jordanova E.S., King A.J., Pronk D.T., Foresta C., Garolla A., Hompes P.G., Berkhof J. et al. Presence of human papillomavirus in semen of healthy men is firmly associated with HPV infections of the penile epithelium. *Fertil Steril*. — 2015. — 104(4):838–844.
17. Pai S.I., Westra W.H. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol*. — 2009. — 4(49–70).
18. Psyrris A., Rampias T., Vermorken J.B. The current and future impact of human papillomavirus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. — 2014. — 25(11):2101–2115.
19. Bol V., Gregoire V. Biological basis for increased sensitivity to radiation therapy in HPV-positive head and neck cancers. *Biomed Res Int*. — 2014. — 2014(696028).
20. Sano D., Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*. — 2016. — 21(5):819–826.
21. Reuschenbach M., Tran T., Faulstich F., Hartschuh W., Vinokurova S., Kloor M., Krautkramer E., Zeier M., von Knebel Doeberitz M., Sommerer C. High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. *Br J Cancer*. — 2011. — 104(8):1334–1341.
22. Quint K.D., Genders R.E., de Koning M.N., Borgogna C., Gariglio M., Bouwes Bavinck J.N., Doorbar J., Feltkamp M.C. Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J Pathol*. — 2015. — 235(2):342–354.
23. Bouwes Bavinck J.N., Neale R.E., Abeni D., Euvrard S., Green A.C., Harwood C.A., de Koning M.N., Naldi L., Nindl I., Pawlita M. et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. — 2010. — 70(23):9777–9786.
24. Ruer J.B., Pepin L., Gheit T., Vidal C., Kantelip B., Tommasino M., Pretet J.L., Mougin C., Aubin F. Detection of alpha- and beta-human papillomavirus (HPV) in cutaneous melanoma: a matched and controlled study using specific multiplex PCR combined with DNA microarray primer extension. *Exp Dermatol*. — 2009. — 18(10):857–862.
25. Rosa M.I., Silva G.D., de Azedo Simoes P.W., Souza M.V., Panatto A.P., Simon C.S., Madeira K., Medeiros L.R. The prevalence of human papillomavirus in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. — 2013. — 23(3):437–441.
26. Svahn M.F., Faber M.T., Christensen J., Norrild B., Kjaer S.K. Prevalence of human papillomavirus in epithelial ovarian cancer tissue. A meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. — 2014. — 93(1):6–19.
27. Mahmood F.M., Kadhim H.S., Mousa Al Khuzaee L.R. Detection of human papillomavirus-16 e6-oncoprotein in epithelial ovarian tumors samples of iraqi patients. *Jundishapur J Microbiol*. — 2014. — 7(9):e11945.
28. Bilyk O.O., Pande N.T., Pejovic T., Buchinska L.G. The frequency of human papilloma virus types 16, 18 in upper genital tract of women at high risk of developing ovarian cancer. *Exp Oncol*. — 2014. — 36(2):121–124.
29. Wang D., Fu L., Shah W., Zhang J., Yan Y., Ge X., He J., Wang Y., Li X. Presence of high risk HPV DNA but indolent transcription of E6/E7 oncogenes in invasive ductal carcinoma of breast. *Pathol Res Pract*. — 2016.

30. Ngan C., Lawson J.S., Clay R., Delprado W., Whitaker N.J., Glenn W.K. Early Human Papilloma Virus (HPV) Oncogenic Influences in Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. — 2015. — (93–97).
31. Yasmeen A., Bismar T.A., Kandouz M., Foulkes W.D., Desprez P.Y., Al Moustafa A.E. E6/E7 of HPV type 16 promotes cell invasion and metastasis of human breast cancer cells. *Cell Cycle*. — 2007. — 6(16):2038–2042.
32. Yasmeen A., Bismar T.A., Dekhil H., Ricciardi R., Kassab A., Gambacorti-Passerini C., Al Moustafa A.E. ErbB-2 receptor cooperates with E6/E7 oncoproteins of HPV type 16 in breast tumorigenesis. *Cell Cycle*. — 2007. — 6(23):2939–2943.
33. Zhai K., Ding J., Shi H.Z. HPV and lung cancer risk: a meta-analysis. *J Clin Virol*. — 2015. — 63(84–90).
34. Jimenez-Pacheco A., Exposito-Ruiz M., Arrabal-Polo M.A., Lopez-Luque A.J. Meta-analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma. *Korean J Urol*. — 2012. — 53(4):240–247.
35. Lopez-Beltran A., Escudero A.L. Human papillomavirus and bladder cancer. *Biomed Pharmacother*. — 1997. — 51(6–7):252–257.
36. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K., Fukuda T., Nakajima T. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Int*. — 1998. — 48(8):580–585.
37. Guo M., Warriage I., Mutyala B., Patel S., Lin E., Gong Y., Sneige N. Evaluation of p16 immunostaining to predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with Pap results of atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol*. — 2011. — 39(7):482–488.
38. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., Ridder R., Rudy W., Petry U., Dallenbach-Hellweg G., Schmidt D., von Knebel Doeberitz M. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. — 2001. — 92(2):276–284.
39. Ikenberg H., Bergeron C., Schmidt D., Griesser H., Alameda F., Angeloni C., Bogers J., Dachez R., Denton K., Hariri J. et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst*. — 2013. — 105(20):1550–557.
40. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M., Denton K., Bogers J., Schmidt D., Alameda F., Keller T., Rehm S., Ridder R. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. — 2015. — 123(6):373–381.
41. Zhai L., Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Res*. — 2016. — 130(101–109).
42. Yang A., Farmer E., Wu T.C., Hung C.F. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *J Biomed Sci*. — 2016. — 23(1):75.
43. Killock D. Therapeutic HPV vaccine holds promise. *Nat Rev Clin Oncol*. — 2015. — 12(12):686.

АВТОРЫ

Винокурова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии вирусов, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru

Svetlana Vladimirovna Vinokurova, PhD. (Biol.), Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: vinokourova@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович, директор НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru

Davydov Michail Michailovich, Director of the Institute of Clinical Oncology, Blokhin Cancer Research Center, Doctor of Sciences, Professor, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru