

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ И ВПЧ-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

М.К. Ибрагимова^{1,2}, М.М. Цыганов¹, О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,3},
Н.В. Литвяков^{1,2}

¹ НИИ онкологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск, Россия

² Институт биологии, экологии, почвоведения сельского и лесного хозяйства ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

³ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск, Россия

Резюме. На сегодняшний день в литературе крайне малочисленны работы, которые бы освещали проблему особенностей возникновения, развития, течения и прогноза для пациенток с ВПЧ-отрицательными опухолями шейки матки, при этом показаны данные о высокой частоте рецидивов и смертности у пациенток с ВПЧ-негативными опухолями области головы и шеи. В настоящей работе методом ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) исследованы соскобы эпителия цервикального канала и наружной части шейки матки 116 больных первичным раком шейки матки (РШМ) I–IV стадий в возрасте от 24 до 79 лет. Определено наличие/отсутствие вируса папилломы человека (ВПЧ) 12 высокоонкогенных типов, проведены генотипирование и оценка вирусной нагрузки у пациенток, включенных в исследование. У 84 (72,4%) больных установлено наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), у 32 больных (27,6%) вируса в опухоли выявлено не было. Таким образом было сформировано 2 группы пациенток — с наличием инфицированности вирусом папилломы человека (группа ВПЧ-положительных пациенток) и с отсутствием инфицированности ВПЧ (группа ВПЧ-негативных пациенток). Генотипирование ВПЧ-положительных образцов выявило, что 16 генотип ВПЧ встречается в 67,8% случаев, что не противоречит мировым литературным данным. Для обеих групп, включенных в исследование, оценена безрецидивная и общая выживаемость. Показано достоверное снижение выживаемости, а также преобладание худшего прогноза для больных ВПЧ-негативным РШМ, при этом сроки наблюдения безрецидивной выживаемости для групп ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных пациенток оставили 102 и 68 месяцев, общей — 52 и 83 месяца соответственно. В настоящее время показано, что частота рецидивирования, течение и прогрессирование РШМ находится в прямой зависимости от распространенности злокачественного процесса на момент первичного обращения. Большая часть рецидивов РШМ диагностируется в течение первых двух лет после окончания лечения. Согласно данным литературы, прослеживается увеличение частоты возникновения рецидивов при поздних стадиях заболевания. При этом биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. Поэтому крайне важно учитывать такой важный прогностический фактор, как ВПЧ для выбора оптимального способа лечения больных с диагнозом РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, высокий канцерогенный риск, вирусная нагрузка, выживаемость, прогноз.

Адрес для переписки:

Ибрагимова Марина Константиновна
634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., 5,
НИИ онкологии Томского НИМЦ.
Тел.: 8 909 548-16-36 (моб.).
E-mail: lmk1805@yandex.ru

Contacts:

Marina K. Ibragimova
634009, Russian Federation, Tomsk, Kooperativnii lane, 5,
Cancer Research Institute, Tomsk NRMС.
Phone: +7 909 548-16-36 (mobile).
E-mail: lmk1805@yandex.ru

Библиографическое описание:

Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Литвяков Н.В. Анализ выживаемости больных ВПЧ-ассоциированным и ВПЧ-негативным раком шейки матки // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 595–599. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599

Citation:

Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Litviakov N.V. Assessing survival rate of HPV-positive and HPV-negative cervical cancer patients // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 595–599. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599

ASSESSING SURVIVAL RATE OF HPV-POSITIVE AND HPV-NEGATIVE CERVICAL CANCER PATIENTSIbragimova M.K.^{a,b}, Tsyganov M.M.^a, Churuksaeva O.N.^a, Kolomiets L.A.^{a,c}, Litviakov N.V.^{a,b}^a Cancer Research Institute "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation^b National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation^c Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Currently, studies highlighting features of emergence, development, clinical score and prognosis for patients with HPV-negative cervical cancer are scarce. However, the data regarding high recurrence rate and mortality in patients with HPV-negative head and neck cancer are demonstrated. Here, cervical canal and exocervical scraping samples collected from 116 patients with primary cervical cancer, I–IV stages, aged 24 to 79 years, were examined with real-time PCR assay for assessing prevalence of 12 high oncogenic risk human papillomavirus (HPV) strains, genotyping and viral load. It was found that 84 (72.4%) and 32 cervical cancer patients (27.6%) were positive and negative, respectively, for high oncogenic risk (HR) HPV strains. Based on these data, patients were further subdivided into two groups: HPV-positive and HPV-negative patient group. Genotyping HPV-positive samples revealed that HPV genotype 16 was found in 67.8% of cases that agrees with data published worldwide. In addition, relapse-free and overall survival (HPV-positive and HPV-negative patients) rate were also evaluated in both groups. It was demonstrated that survival rate was significantly decreased in HPV-negative cervical cancer patients additionally characterized by less favorable prognosis. Moreover, length of relapse-free survival as well as overall survival for HPV-positive vs. HPV-negative patients was 102 vs. 68 months as well as 52 vs. 83 months, respectively. On the other hand, it was demonstrated that recurrence rate, clinical score and progression of cervical cancer directly depend on cancer spread observed at primary medical examination. Of note, the majority of primary cervical cancer relapses are diagnosed within the first 2 years after completing treatment. In addition, an increasing relapse rate has been documented in cervical cancer patients at advanced stages. Upon that, biological cancer behavior remains poorly predictable even in patients at similar disease stage. Therefore, it is essential that HPV as an important prognostic factor would be taken into account for choosing proper therapeutic strategy for treatment of patients with cervical cancer.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, high carcinogenic risk, viral load, survival, prognosis.

Введение

В настоящее время вирус папилломы человека (ВПЧ) является основным этиологическим фактором в развитии рака шейки матки (РШМ) [9] [Bosch, 2011 #133][Bosch, 2011 #60]. По данным различных исследований до 80–90% больных РШМ являются носителями ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) [4], соответственно, в 20% случаев ДНК опухоли шейки матки не содержит вируса. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей могут возникать без участия данной группы вирусов (или вирус элиминируется в процессе канцерогенеза), то есть являются ВПЧ-негативными. Есть мнение, что обнаружение данного подтипа РШМ, не ассоциированного с наличием вируса, возможно лишь при наличии погрешностей при проведении лабораторных исследований [8]. Есть и другой взгляд на данный феномен — ВПЧ-негативные опухоли не только возникают наряду с ВПЧ-ассоциированным РШМ, но и принадлежат к более агрессивной группе и их канцерогенез существенно отличается от механизма развития ВПЧ-положительных опухолей [3].

На опухолях области головы и шеи было показано, что ВПЧ-негативные опухоли имеют более высокую частоту рецидивов и смертности, чем ВПЧ-положительные опухоли [10, 12, 15]. Аналогичные результаты были получены для больных с опухолью ануса. В группе ВПЧ16-положительных пациентов, по сравнению с ВПЧ16-негативными больными, наблюдалась высокая 4-летняя безрецидивная выживаемость (63,1% против 15,6%, $p < 0,001$)

и общая выживаемость (84,6% против 39,8%, $p = 0,008$) [7]. Работ, которые бы освещали проблему механизмов канцерогенеза ВПЧ-отрицательных опухолей шейки матки, их ответа на противоопухолевую терапию, выявление особенностей в возникновении рецидивов и выживаемость таких пациенток, крайне мало и такого рода исследования являются на сегодняшний день актуальными.

Цель работы: оценка безрецидивной и общей выживаемости ВПЧ-положительных и ВПЧ-негативных больных первичным РШМ.

Материалы и методы

В исследование было включено 116 жительниц Томской области в возрасте от 24 до 79 лет с первичным РШМ I–IVa стадий, проходивших обследование и лечение в Томском НИИ онкологии. Диагноз верифицирован гистологически, опухоли были охарактеризованы в соответствии с классификацией FIGO (классификация Международной федерации акушеров и гинекологов). Комплексное обследование включало гинекологический осмотр, кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследование, что позволило верифицировать диагноз. В стандартную схему лечения входило проведение неоадьювантной химиотерапии по схеме гемзар-цисплатин (2 курса), операции в объеме расширенной экстирпации матки с придатками или без, и лучевой терапии — дистанционная ЛТ с СОД 46 Гр или внутриволостная ЛТ с СОД 50 Гр.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (по-

следние изменения внесены на 64 Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 1, от 15 января 2010 г.). Всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и наружной части шейки матки.

Выявление и генотипирование ДНК ВПЧ проводили методом PCR в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», кат# R-V31-T-4x (RG,iQ,Mx); «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL», кат# R-V25(RG,iQ,Mx) (Москва, Россия). Определяли наличие ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 генотипов. Значение вирусной нагрузки рассчитывалось в геномных эквивалентах ДНК ВПЧ/10⁵ клеток, порог релевантного количества вируса принимался равным 3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток в соскобе.

Для оценки статистической значимости различий в распределении частот качественных признаков между группами использовали критерий Фишера. Оценку выживаемости проводили по методу Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение

Наличие ВПЧ-положительного РШМ, ассоциированного с одним или одновременно с несколькими типами ВПЧ, было обнаружено у 84 пациенток (72,4%) и у 32 больных (27,6%) ВПЧ в опухоли выявлен не был. У ВПЧ-негативных пациентов была проведена повторная процедура забора материала, выделения ДНК и выявления и генотипирования ДНК ВПЧ в исследуемых образцах. В результате было подтверждено отсутствие искомым вирусом.

В зависимости от инфицированности ВПЧ, женщины были разделены на 2 группы наблюдения:

- группа 1 — ВПЧ-положительные женщины (n = 84), средний возраст 42,1±1,7 лет;
- группа 2 — ВПЧ-негативные женщины (n = 32), средний возраст 45,5±1,6 лет.

Группы не различались по основным клинико-патологическим показателям: размеру опухоли, лимфогенному метастазированию, гистотипу, стадии заболевания, репродуктивному анамнезу и сопутствующим гинекологическим патологиям (миома, эктропион/эрозия, воспалительные заболевания малого таза [ВЗМТ]) (данные не представлены).

Генотипирование ВПЧ-положительных образцов выявило, что 16 генотип ВПЧ встречается в 67,8% случаев. Это согласуется с литературными данными и полученными ранее результатами

[2, 16]. Второе и третье ранговое место занимают ВПЧ 33 и 31 типов (22,6 и 20,2% соответственно), в то время как, согласно литературным данным, во многих регионах мира ВПЧ 18 типа занимает по распространению второе место [16]. При определении вирусной нагрузки (концентрации ДНК вируса) в исследуемых образцах было показано, что количество пациенток с показателем низкой вирусной нагрузки (< 3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток), для которой показана слабая связь с риском развития РШМ [17], в группе обследуемых женщин составило 22,6%, при этом показатель высокой (клинически значимой) вирусной нагрузки (> 3 lg ДНК ВПЧ/10⁵ клеток), для которого показан высокий уровень корреляции с риском возникновения РШМ, составил 77,4%. На сегодняшний день установлено, что концентрация (вирусная нагрузка) ДНК ВПЧ может отражать тяжесть и прогноз течения папилломавирусной инфекции. При правильном и стандартизованном заборе клинического материала вирусная нагрузка менее 10⁵ геномных эквивалентов (ГЭ) ВПЧ ВКР в соскобе или 10³ ГЭ приходящихся на 10⁵ клеток человека считается клинически малозначимой, так как практически не встречается при тяжелой дисплазии и РШМ и ассоциирована с минимальным риском их развития. Напротив, количество вируса более 10⁵ ГЭ, приходящихся на 10⁵ клеток, обозначается, как повышенная нагрузка, ассоциировано с более высоким риском развития тяжелой дисплазии и чаще встречается при РШМ. Наконец, определенный смысл имеет и мониторинг вирусной нагрузки. Считается, что снижение количества ДНК ВПЧ более чем на 1 lg может являться маркером транзитной инфекции. При этом рост вирусной нагрузки через 3, 6 и 9 месяцев после проведенного лечения свидетельствует о возможности рецидива [18, 19].

При исследовании выживаемости в группах было обнаружено снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости больных РШМ в группе ВПЧ-отрицательных пациенток. На рисунках 1 и 2 представлена безрецидивная и общая выживаемость больных РШМ: сроки наблюдения безрецидивной выживаемости для групп ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных пациенток оставили 102 и 68 месяцев, общей — 52 и 83 месяца соответственно. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в данных группах составила 92 и 73%, общая — 86 и 65%.

Можно полагать, что преобладание среди ВПЧ-отрицательных РШМ более агрессивных форм неслучайно и снижение выживаемости таких пациенток может быть обусловлено иными механизмами канцерогенеза РШМ, что может объяснять причину различий в исходе заболевания. В работе Nagima Y. и соавт. было показано, что ВПЧ-негативные опухоли — отдельная группа и именно этот подтип наиболее плохо поддается действию лучевой терапии [13]. Еще в 2006 г. появилось сообщение об исследовании вирусной

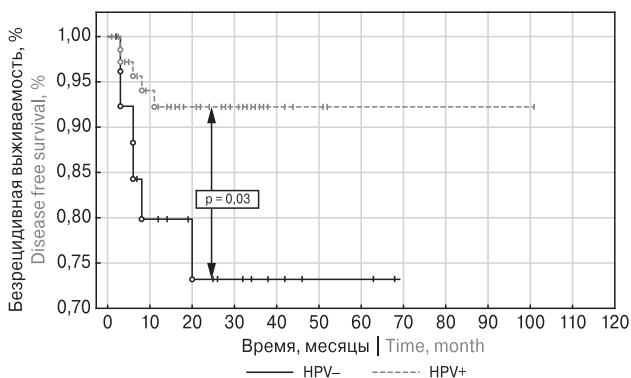


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость больных РШМ

Figure 1. Disease-free survival of patients with cervical cancer

нагрузки ВПЧ в соскобах эпителиальных клеток шейки матки больных РШМ до лечения. Было показано, что по степени тяжести прогноза заболевания РШМ находятся в следующей иерархии: ВПЧ-положительные опухоли с высокой вирусной нагрузкой, ВПЧ-положительные опухоли с низкой вирусной нагрузкой и наиболее плохой прогноз у ВПЧ-негативных опухолей [11].

В настоящее время показано, что частота рецидивирования, течение и прогрессирование РШМ находятся в прямой зависимости от распространенности злокачественного процесса на момент первичного обращения. Большая часть рецидивов РШМ диагностируется в течение первых 2 лет после окончания лечения. Согласно данным литературы, прослеживается увеличение частоты возникновения рецидивов при IV (43,5%) и III (29,1%) стадиях заболевания. Реже диагностируются рецидивы при II (21,3%) и I (8,3%) стадиях. Наиболее часто, в 62,3% случаев рецидивы рака шейки матки возникали в первые полтора года после завершения лечения пер-

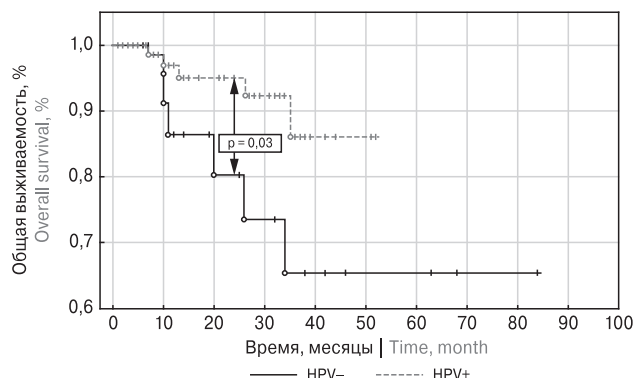


Рисунок 2. Общая выживаемость больных РШМ

Figure 2. Overall survival of patients with cervical cancer

вичной опухоли, при этом в сроки от 19 до 24 месяцев возникновение рецидива отмечено у 20,3% пациенток [1].

Однако биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания. Поэтому для определения характера течения заболевания, выбора оптимального способа лечения первичной опухоли шейки матки и прогнозирования риска возникновения рецидива заболевания крайне важно учитывать такой прогностический фактор, как наличие или отсутствие ВПЧ.

Заключение

ВПЧ-негативные опухоли шейки матки встречаются в 2,5 раза реже, чем ВПЧ-положительные, но имеют значительно худший прогноз. Определение наличия/отсутствия ДНК ВПЧ в опухоли может быть независимым прогностическим фактором для РШМ.

Список литературы/References

1. Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Порываев Ю.А., Черникова Н.В. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 10. С. 87–91. [Guskova E.A., Nerodo G.A., Guskova N.K., Poryvaev Yu.A., Chernikova N.V. Factors affecting the frequency of recurrence of cervical cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2015, vol. 10, pp. 87–91. (In Russ.)]
2. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шpileва О.В., Уразова Л.Н., Родичева Н.С. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске // Сибирский онкологический журнал. 2012. Т. 3, № 51. С. 41–45. [Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Shpileva O.V., Urazova L.N., Rodicheva N.S. Prevalence of various human papillomavirus (HPV) types in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer in Tomsk region. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2012, vol. 3, no. 41, pp. 41–45. doi: 10.17650/1994-4098-2009-0-3-4-78-83 (In Russ.)]
3. Комарова Л.Е. Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 3–4. С. 78–82. [Komarova L.E. Current aspects of cytological screening for cancer of the cervix uteri: a review. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*, 2009, no. 3–4, pp. 78–82. doi: 10.17650/1994-4098-2009-0-3-4-78-83 (In Russ.)]
4. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г., Бестаева Н. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы). Лечащий врач. 2013. № 11. С. 15–19. [Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Sulamanidze L.A., Mzarelua G., Bestaeva N. Human papillomavirus infection: incidence, diagnosis and treatment (the literature review). *Lechashchiy vrach = The Attending Doctor*, 2013, no. 11, pp. 15–19. (In Russ.)]
5. Уразова Л.Н., Мерзлякова М.К., Никитина Е.Г., Писарева Л.Ф., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шивит-оол А.А. Сравнительное изучение уровня инфицированности вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска

- женского населения Томской области и Республики Тыва // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 6. С. 15–20. [Urazova L.N., Merzlyakova M.K., Nikitina E.G., Pisareva L.F., Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Shivit-Ool A.A. Comparative study of incidence of high-risk human papillomavirus infection among females of the Tyva Republic. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2012, no. 6, pp. 15–20. (In Russ.)]
6. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 82–87. [Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A. Oncotropic papillomavirus infection and prognosis for patients with cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2013, no. 1, pp. 82–87. (In Russ.)]
 7. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 1. С. 74–78. [Shakhtaktinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. Human papilloma virus. Prevention of HPV-associated diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 74–78. (In Russ.)]
 8. Böhmer, G., van den Brule A.J., Brummer O., Meijer C.L., Petry K.U. 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, no. 189, pp. 118–120. doi: 10.1067/mob.2003.439
 9. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2011, no. 12, pp. 2189–2204. doi: 10.1517/14656566.2011.596527
 10. Dahlgren L., Dahlstrand H., Lindquist D., Högmo A., Björnestrål L., Lindholm J., Lundberg B., Dalianis T., Munck-Wikland E. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int. J. Cancer.*, 2004, no. 112, pp. 1015–1019. doi: 10.1002/ijc.20490
 11. Datta N.R., Kumar P., Singh S., Gupta D., Srivastava A., Dhole T.N. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study. *Gynecol. Oncol.*, 2006, no. 103, pp. 100–105. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.058
 12. Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., Forastiere A., Gillison M.L. Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, no. 100, pp. 261–269. doi: 10.1093/jnci/djn011
 13. Harima Y., Sawada S., Nagata K., Sougawa M., Ohnishi T. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, no. 52, pp. 1345–1351. doi: 10.1016/S0360-3016(01)02796-1
 14. Lassen P., Eriksen J.G., Hamilton-Dutoit S., Tramm T., Alsner J., Overgaard J. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.*, 2009, no. 27, pp. 1992–1998. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2853
 15. Licitra L., Perrone F., Bossi P., Suardi S., Mariani L., Artusi R., Oggionni M., Rossini C., Cantù G., Squadrelli M. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2006, no. 24, pp. 5630–5636. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6136
 16. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003, no. 348, pp. 518–527. doi: 10.1056/NEJMoa021641
 17. Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*, no. 339: b2968. doi: 10.1136/bmj.b2968
 18. Snijders P.J., Verhoef V.M., Arbyn M., Ogilvie G., Minozzi S., Banzi R., van Kemenade F.J., Heideman D.A., Meijer C.J. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*, 2013, no. 132, pp. 2223–2236. doi: 10.1002/ijc.27790
 19. Steenbergen R.D., Snijders P.J., Heideman D.A., Meijer C.J. Clinical implications of (epi) genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat. Rev. Cancer*, 2014, no. 14, pp. 395–405. doi: 10.1038/nrc3728

Авторы:

Ибрагимова М.К., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН (НИИ онкологии Томского НИМЦ), г. Томск, Россия; аспирант кафедры физиологии человека и животных Института биологии, экологии, почвоведения сельского и лесного хозяйства ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия;

Цыганов М.М., к.б.н. научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия;

Чуруксаева О.Н., д.м.н. старший научный сотрудник отдела гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия;

Коломиец Л.А., д.м.н. профессор, зав. отделением гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск, Россия;

Литвяков Н.В., д.б.н. зав. лабораторией онковирусологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия; доцент кафедры физиологии человека и животных Института биологии, экологии, почвоведения сельского и лесного хозяйства ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия.

Authors:

Ibragimova M.K., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology Cancer Research Institute Tomsk NRMС, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMС), Tomsk, Russian Federation; Graduate Student, Department of Human and Animal Physiology Institute of Biology, Ecology, Soil Science of Agriculture and Forestry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation;

Tsyganov M.M., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute Tomsk NRMС, Tomsk, Russian Federation;

Churuksaeva O.N., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute Tomsk NRMС, Tomsk, Russian Federation;

Kolomiets L.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute Tomsk NRMС, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Litviakov N.V., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Oncovirology, Cancer Research Institute Tomsk NRMС, Tomsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Institute of Biology, Ecology, Soil Science of Agriculture and Forestry, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 13.03.2019

Принята к печати 22.05.2019

Received 13.03.2019

Accepted 22.05.2019