

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВПЧ16-ПОЗИТИВНЫХ  
БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

М.К. Ибрагимова<sup>1,2</sup>, А.М. Певзнер<sup>1</sup>

Научный руководитель: д.б.н. Н.В. Литвяков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, 634050

<sup>2</sup>НИ Томский государственный университет, Россия, г. Томск, пр. Ленина 36, 634050

E-mail: [imk1805@yandex.ru](mailto:imk1805@yandex.ru)

**METHOD OF PROGNOSIS OF THE DISEASE OUTCOME IN HPV16-POSITIVE PATIENTS WITH  
CERVICAL CANCER**

M.K. Ibragimova<sup>1,2</sup>, A.M. Pevzner<sup>1</sup>

Scientific Supervisor: N.V. Litviakov<sup>1,2</sup>, Ph.D.

<sup>1</sup>Tomsk National Research Medical Center

of Russian Academy of Sciences, Kooperativny str. 5, Tomsk, 634050, Russia,

<sup>2</sup>Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

E-mail: [imk1805@yandex.ru](mailto:imk1805@yandex.ru)

**Abstract.** *The study involved 87 patients with the stage I-IV cervical cancer patients. The comprehensive survey included colposcopy, cytological and histological analysis, detection and genotyping of high-risk human papillomavirus, viral load and physical status of HPV16 DNA was evaluated. As a result of the study the predictive value of the physical status of type 16 HPV was determined for relapse-free and overall survival of patients with cervical cancer.*

**Введение.** По данным различных исследований до 85-95% больных раком шейки матки (РШМ) в России являются носителями вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), и, соответственно, только 5-15% опухолей шейки матки не содержит вируса. При этом, из всех ВПЧ-позитивных больных раком шейки матки, до 70% являются носителями именно ВПЧ 16 генотипа [1].

В настоящее время известно, что в 90% случаев ВПЧ-инфекция у здоровых женщин в течение нескольких месяцев может быть спонтанно элиминирована из организма [2]. Возможность элиминации вируса из клетки-хозяина определяется совокупностью многих факторов, в том числе и физическим статусом ДНК ВПЧ. При эписомальной форме ВПЧ у большей части пациенток происходит элиминация ВПЧ и не развивается дисплазия и РШМ [1]. Интегрированная форма вируса дольше сохраняется, благодаря чему обнаруживается в эпителиальных дисплазиях высокой степени и РШМ, вызывает пролиферативные процессы в клетках, геномную нестабильность и формирование мутаций [3, 4].

**Целью** настоящей работы явилась разработка способа прогнозирования исхода заболевания у ВПЧ16-позитивных больных раком шейки матки.

**Материал и методы.** В исследование было включено 87 пациенток в возрасте от 21 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. Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и наружной части шейки матки. Выявление, генотипирование ДНК ВПЧ и определение физического статуса ДНК ВПЧ 16 типа проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000 («Corbett Research», Австралия) с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» (Москва, Россия).

Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 интерпретировалось как интеграция ВПЧ в ДНК человека, выявление области E6 при наличии области E1/E2 – как смешанная форма/частичная интеграция вируса в ДНК человека, отсутствие области E6 при наличии области E1/E2 – как эписомальная форма вируса.

Для оценки статистической значимости различий в распределении частот качественных признаков между группами использовали двусторонний критерий Фишера <http://vassarstats.net/odds2x2.html>. Для количественных признаков использовали U-критерий Манна-Уитни. Оценку выживаемости проводили по методу Каплана-Майера.

Примечание: каждая пациентка из представленной группы являлась носительницей ВПЧ 16 типа (монотип или в комбинации с другими типами).

**Результаты и обсуждение.** В ходе нашего исследования было показано, что частоты форм ВПЧ 16 типа распределились следующим образом: эписомальная форма встречалась в 8.9% случаев, смешанная и интегрированная – в 64.6% и 26.5% случаев, соответственно, полученные данные не противоречат литературным.

Далее были проанализированы исходы заболевания в зависимости от физического статуса вируса. На рисунке 1 представлена безрецидивная (а) и общая (б) выживаемость больных РШМ в зависимости от физического статуса вируса для HPV16+ больных, а также для сравнения представлена группа ВПЧ-пациенток.

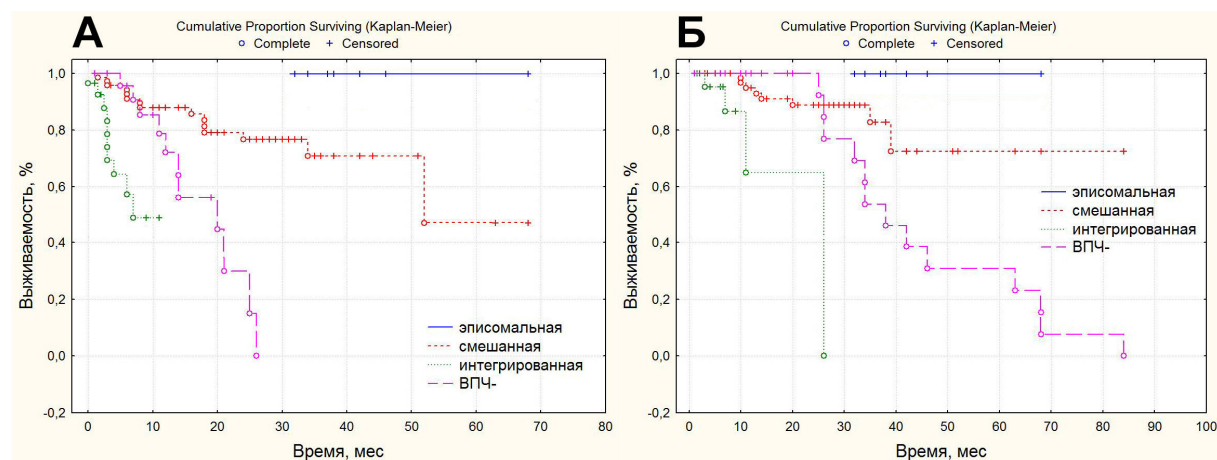


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РШМ ( $p = 0,0001$ ) (а) и общая выживаемость больных РШМ ( $p = 0,0004$ ) (б)

Установлено, что распределение безрецидивной и общей выживаемости для всех групп больных статистически значимо ( $p=0,03$ ). У больных с эписомальной формой ВПЧ16 типа наблюдается 100% безрецидивная и общая выживаемость. Медиана безрецидивной выживаемости больных со смешанной формой ВПЧ16 составила 52 месяца, медиана общей выживаемости не достигнута. Самый неблагоприятный исход отмечается у больных с интегрированной формой ВПЧ16 типа. Медиана безрецидивной выживаемости у них составила 7 месяцев и медиана общей выживаемости 25 месяцев. Было проведено сравнение основных клинико-патологических параметров у больных всех представленных групп, не установлено статистически значимых различий в распределении параметров (данные не представлены). Это показывает, что физический статус ВПЧ является независимым фактором прогноза РШМ. Таким образом, в результате исследования установлена прогностическая значимость физического статуса ВПЧ16 типа в отношении безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ. Наличие эписомальной формы вируса является благоприятным прогностическим фактором. Интегрированная форма вируса является крайне неблагоприятным фактором прогноза и выживаемость таких больных значительно ниже, чем пациенток со смешанной формой вируса.

**Заключение.** В результате проведенного исследования, были получены данные о выживаемости больных РШМ в зависимости от физического статуса вируса для ВПЧ16+ больных. Было показано, что наилучший прогноз имеют ВПЧ16+ пациентки с эписомальной формой вируса, наихудший – ВПЧ16+ пациентки с интегрированной формой. Таким образом, проведение подобного анализа позволит в дальнейшем формировать группы повышенного риска для больных РШМ и обеспечивать персонализированный подход к лечению данной группы пациенток.

Работа выполнена в рамках программы «УМНИК» фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (договор № 11852ГУ/2017).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stanley M. (2010) Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology*, no 117, pp. 5-10.
2. Назарова Н., Прилепская В., Суламанидзе Л., Мзарелуа Г., Бестаева Н. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы) // *Лечащий врач*. – 2013 – № 11 – С. 15-19.
3. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X., Ding W., Yu L., Wang X., Wang L. (2015) Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nature Genetics*, no 47, pp. 158–163.
4. Vink M.A., Bogaards J.A., van Kemenade F.J., de Melker H.E., Meijer C.J., Berkhof J. (2013) Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 178, no 7, pp. 1161–1169.