

УДК 618.15. – 006.6. (575.2) (04)

РОЛЬ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Д.К. Айтышова – аспирант

Human papilloma virus is in an organism of each of us. Different species of this virus can cause the occurrence of birth-marks, warts, papillomas, sites of hyperkeratosis, etc. Some kinds of this virus cause the occurrence of condyloma acuminatum. These kinds are transferred only by sexual way, therefore condyloma acuminatum concerns to the group of diseases transmitted in the sexual way.

Рак шейки матки (РШМ) составляет 12% от всех онкологических заболеваний у женщин и является вторым по распространенности после рака молочной железы [1]. В частности, в США в 1999 г. зарегистрировано 12800 новых случаев заболевания и 4800 летальных исходов. В последнее десятилетие ежегодно фиксируется примерно 470000 новых случаев заболевания, причем в 2000 г. отмечена тенденция к уменьшению смертности с 300000 до 233400 по сравнению с 1990–1995 гг., что, в первую очередь, следует отнести к улучшению ранней диагностики и введения программ массовых обследований. Выживаемость при РШМ I и II стадий возросла за 5 лет до 90 и 55% соответственно, причем в основном улучшены показатели выживаемости больных раком I стадии в возрасте до 50 лет. Выживаемость больных РШМ III и IV стадий сохраняется на уровне 20 и 10% соответственно [2].

В 1974–1976 гг. проф. Х. Цур Хаузен (Германия) впервые высказал предположение о возможном участии вирусов папиллом человека (Human Papilloma Virus, HPV) в патогенезе рака шейки матки и начал работы по поиску вирусов в культурах опухолевых клеток и биопсийных материалах. Было установлено, что в злокачественных опухолях шейки матки выявляются наиболее часто два типа – HPV 16 и HPV 18 (клонированы в 1983–1984 гг.), в то

время как в доброкачественных поражениях (плоские кондиломы) присутствуют в основном HPV 6 и 11 типов, в связи с чем было предложено различать вирусы папиллом “высокого” и “низкого риска” [3].

В настоящее время известно более 120 типов HPV, из них полностью идентифицировано и секвенировано 85 типов, около 40 типов HPV инфицируют аногенитальную область. Характерной особенностью вирусов этой группы является отсутствие адекватной чувствительной клеточной модели, поэтому все типы HPV идентифицированы на основании выявления вирусной ДНК в биопсийном материале, последующего ее клонирования и секвенирования.

Обширные эпидемиологические наблюдения, проведенные в 22 регионах мира, подтвердили, что HPV высокого риска является первым и наиболее значимым фактором возникновения РШМ. Присутствие известных типов HPV показано методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 95% РШМ: HPV 16 и родственные типы – 31, 33, 35, 52 и 58 – обнаружены в 67–69%, а HPV 18 – 39, 45, 59, 68 – в 27% опухолей. В остальных 6% случаев выявлены HPV умеренного риска – 53, 55, 56, 62, 66. При тщательном исследовании HPV-негативных опухолей были открыты новые редкие типы HPV.

Выявлены вариации в географическом распространении папилломавирусов: у женщин Европы и Америки превалирует HPV 16, тогда как в Индонезии более чем в 50% РШМ обнаружен HPV 18. В плоскоклеточном РШМ в основном присутствует HPV 16, а в аденокарциномах и низкодифференцированных опухолях – HPV 18. На основании вариаций в последовательности ДНК онкогена E6 выделено шесть вариантов HPV 16-го типа – европейский (известны два подтипа), азиатский, африканский (1 и 2), североамериканский и азиатско-американский [4].

Анализ типов папилломавирусов у российских женщин выявил HPV 16 в 77%, а HPV 18 – в 14% случаев плоскоклеточного РШМ. В другом исследовании HPV 16 присутствовал в 69% плоскоклеточного рака и 54% аденокарцином, а HPV 18 – в 4 и 26% соответственно. Кроме того, в 8% РШМ был обнаружен HPV 45, а также в 1% – HPV 31, 33, 56, 35, 52, 58 и 68-го типов [5]. Некоторые различия в приведенных данных, по-видимому, связаны с выявлением РШМ у женщин из разных регионов России, а также с вариациями в постановке ПЦР (использование праймеров к различным генам HPV 16).

Вероятно, различия между вирусами папиллом высокого риска не влияют на течение заболевания, частоту образования метастазов и ангиогенез опухоли, т.е. несущественны для прогноза РШМ. Однако наличие HPV 18-го типа коррелирует с плохим прогнозом на ранних стадиях [6]. Кроме того, прогностическим фактором при РШМ является возраст, так как для молодых женщин прогноз хуже.

Многостадийность РШМ. Предрак. Поскольку HPV-инфекция широко распространена среди здоровых женщин, очевидно, что дополнительные эпидемиологические, иммунологические и генетические факторы влияют на прогрессию РШМ. Пик HPV-инфекции приходится на возраст 18–25 лет и снижается после 30 лет, когда существенно возрастает частота дисплазий и РШМ, пик которого приходится на 45 лет. По разным данным, HPV обнаружен у 20–46% женщин в возрасте 20–25 лет и у 6% – старше 30 лет. Эти цифры варьируют в зависимости от региона, и в некоторых группах молодых девушек частота HPV-инфекции

превышает 60%. Обычно HPV-инфекция носит временный характер и при первичной инфекции самоизлечение может наступить через 6–8 мес. [7]. Антитела к HPV перестают выявляться через 1–1,5 года у 70–80% инфицированных женщин. Однако период реконвалесценции затягивается при повторных заражениях HPV высокого риска, при инфекции несколькими типами папилломавирусов, а также при увеличении возраста пациентки. Персистентная инфекция с длительной активной экспрессией вирусных онкобелков является необходимым условием возникновения РШМ. Предполагают, что в таких случаях проходит 3,5–4,5 года до появления тяжелой дисплазии и более 10 лет до появления инвазивного РШМ.

Вирусы папиллом являются не только этиологической причиной РШМ, но и предраковых поражений, которые представляют собой гетерогенную клиническую картину с различным биологическим поведением, начало изучению которых было положено Дж. Папаниколу в 1943 г. Первые гистологические термины “дисплазии” (легкая, умеренная и тяжелая) и “рак in situ” учитывали клеточную атипию и степень утраты дифференцировки. В дальнейшем для обозначения дисплазий различной степени тяжести был принят термин “CIN 1–3” (Cervical Intraepithelial Neoplasia), предложенный с целью подчеркнуть неопластическую пролиферацию клеток, при этом CIN 3 включает тяжелую дисплазию и рак in situ (CIS). С 1990 г. получило распространение упрощенное обозначение LSIL/HSIL (low/high squamous intraepithelial lesions): LSIL соответствует CIN1–2, а HSIL – CIN3. Хотя эта схема удобна для практики, она полностью не отражает морфологическую картину, особенно трудно провести различия между CIN1 и CIN2. Более ранние патологические изменения шейки матки обозначают как плоскоклеточные атипии неопределенного значения (ASCUS, Atypical Squamous cells of Undertermined Significance).

Раннее выявление РШМ с использованием цитологических либо кольпоскопических методов основано на том, что CIN1, CIN2 и CIN3/CIS являются морфологическими и биологическими стадиями прогрессии инвазивного РШМ. Однако ретроспективные на-

блюдения свидетельствуют, что дисплазия без лечения может наблюдаться в течение значительного времени и даже спонтанно регрессировать. Шансы на регрессию CIN уменьшаются с возрастом и со степенью прогрессии от 60% (CIN1) до 33% (CIN3) [8]. В первую очередь, это связано с инфекцией вирусами папиллом низкого или умеренного риска, хотя и при инфекции вирусами высокого риска возможна регрессия CIN. Некоторые авторы считают, что CIN1 является самоограниченной инфекцией шейки матки вирусами папиллом высокого или низкого риска и высокую скорость прогрессии CIN1 ставят под сомнение [9]. По их мнению, CIN2–3 является наиболее общим и ранним проявлением инфекции онкогенными HPV, причем большинство CIN2–3 возникают в течение 6 мес и не позднее чем через 24 мес после инфекции HPV высокого риска. Они нашли, что 79% из 642 образцов LSIL содержат HPV высокого риска, что подтверждено при ПЦР-исследовании биопсий, полученных при кольпоскопии.

Анализ ассоциации между типом HPV и клональным статусом предрака показал, что 87% LSIL и 100% HSIL моноклональны и ассоциированы с ДНК HPV высокого риска, тогда как поликлональные LSIL содержат другие типы HPV. В то же время получены данные, указывающие на возможность одновременного присутствия нескольких независимых моноклональных фокусов опухолевых клеток, содержащих HPV высокого риска, что, по-видимому, можно объяснить особенностями вирусного канцерогенеза [10].

Клеточные факторы, влияющие на злокачественность HPV. Развитие рака у небольшого процента инфицированных женщин, длительный латентный период и наличие четких стадий прогрессии заболевания, моноклональность опухолей и канцерогенное действие химических и физических канцерогенов указывают на то, что инфекция HPV высокого риска является необходимой, но не достаточной для развития РШМ. Можно полагать, что роль вирусной инфекции сводится к запуску многостадийного процесса трансформации, который в значительной степени контролируется клеточными факторами. Факторы, которые определяют вирусную персистенцию, пол-

ностью не определены. Одна группа факторов связана с модификацией клеточных генов, влияющих на презентацию вирусных антигенов, другая – с сигнальными каскадами, усиливающими подавление транскрипции вирусных онкогенов и функционирование вирусных онкобелков. Третья группа факторов прямо действует на персистенцию вирусной ДНК, повышая транскрипцию вирусных онкогенов путем модификации вирусных промоторов, либо вызывая амплификацию вирусной ДНК.

Проблема идентификации генов, вовлеченных в процесс трансформации и опухолевой прогрессии является одной из наиболее важных. Исследование роли клеточных онкогенов в патогенезе РШМ не выявило принципиальных изменений в структуре и экспрессии большинства из них. Исключением является изменение экспрессии генов *c-myc*, *c-fos* (см. выше) и эпидермального фактора роста (EGFR), причем экспрессия EGFR на ранних стадиях указывает на плохой прогноз. По-видимому, важным свойством HPV-трансформированного фенотипа является также стабилизация активных форм специфических тирозинкиназ семейства SRC [11].

В последнее время большое значение придается эпигенетическим изменениям в опухолях различной локализации, которые не затрагивают структуру гена, но вызывают нарушения экспрессии ряда клеточных генов. Такие изменения могут быть вызваны локальным гиперметилированием специфических последовательностей (богатых динуклеотидом CpG) в промоторах, регулирующих транскрипцию ряда генов, которые в нормальных клетках не метилированы. Показано метилирование некоторых генов (например, FHIT, RARb2, RASSF1A) и при РШМ [12].

Таким образом, исследования механизмов канцерогенеза РШМ позволило сделать важные выводы для практики здравоохранения, связанные с профилактикой рака шейки матки. Раннее выявление дисплазий шейки матки привело к снижению частоты заболеваемости и смертности от рака.

Разработаны гигиенические стандарты, предотвращающие заражение HPV при гинекологических осмотрах. В настоящее время проходят первую фазу испытаний вакцины

против E7 и L1 и против E6 и E7. Весьма надеживаются первые результаты испытаний вакцины к олигопептидам белка E7. В ближайшие несколько лет станет ясно, какой профилактический и терапевтический эффекты могут иметь те или другие вакцинные разработки. Очевидно, что методы иммунопрофилактики рака шейки матки и других локализаций, вызванных HPV, получат значительное развитие.

Литература

1. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов, А.Г. Косников и др. // *Вопр. онкологии.* – 2003. – Т. 49. – №4. – С. 496–500.
2. *Аксель Е.М., Давыдов М.И.* Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000: Сб.* – М: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002. – С. 85–106.
3. *Александрова Ю. Н., Лыщев А. А., Сафронникова Н. Р. и др.* Папилломовирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкологии.* – 2000. – Т. 46. – №2. – С. 175–179.
4. *Jenkins D.* diagnosing humanpapillomaviruses: recent advances // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 14. – P. 53–62.
5. *Вишневский А.С., Сафронникова Н.Р.* Дискуссионные вопросы лечения папилломовирусной инфекции шейки матки // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3. – №3. – С. 166–172.
6. *Базикян К.Л.* К вопросу о значении абортов в заболеваемости рака матки в Армянской ССР // *Вопр. профилактики и ранней диагностики рака шейки матки.* – Тбилиси, 1971. – С. 199–200.
7. *Вишневская Е.Е.* Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: Высшая школа. – 2002. – 416 с.
8. Выраженная дисплазия и рак шейки матки / В.В. Ключенок, А.А. Стамбровская, А.В. Томчина, Г.Б. Горлорва и др. // *3-й съезд онкологов и радиологов СНГ. Ч. 2.* – Минск, 2004. – С. 201.
9. *Alexandrova Y.N. Lyschov A.A., Safronnikova N.R. et al.* Features of HPV infection among the healthy attendanstof ginecological practice in St. Peterburg, Russia // *Cancer Lett.* – 1999. – Vol. 145. – P. 43–48.
10. *Huang S., Afonina I., MillerB. A., Beckmann A.M.* Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women // *int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 70. – P. 408–411.
11. *Brinton L.A., Hamman R. F., Huggins G. R., et al.* Sexual and reproductive risk factors for invasive cervical cancer // *J. Natl Cancer inst.* – 1987. – V. 79. – P. 23–30.
12. *Eluf-Neto JH.* Human papillomavirus and cervical carcinoma in Brazil // *Br J. Cancer.* – 1994. – V. 69. – P. 114–119