

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-29-39>

Наиболее распространенные формы рака и онкогенные папилломавирусы

Г.М. Волгарева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

В мировых рейтингах онкологической заболеваемости и смертности карциномам молочной и предстательной желез, легкого, а также толстой и прямой кишок принадлежат лидирующие позиции. Они составляют около 40 % вновь выявляемых случаев рака. Связь этих карцином с онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) активно изучается, но остается предметом дискуссий. На материалах метаанализов, выполненных по схеме «случай–контроль», проанализированы результаты детекции онкогенных ВПЧ в клинических образцах рака молочной и предстательной желез, легкого, толстой и прямой кишок; суммированы данные, полученные при попытках проверки активности геномов папилломавирусов в ВПЧ-положительных опухолях. Имеющиеся результаты подтверждают, что онкогенные ВПЧ являются факторами риска четырех перечисленных форм рака.

Ключевые слова: онкогенные папилломавирусы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишок

Для цитирования: Волгарева Г.М. Наиболее распространенные формы рака и онкогенные папилломавирусы. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(2):29–39.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-29-39>

The most common forms of cancer and oncogenic papillomaviruses

G.M. Volgareva*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Galina Mikhailovna Volgareva galina.volgareva@ronc.ru

Breast, prostate, lung as well as colorectal carcinomas belong to leading positions in the world cancer incidence and mortality rankings. They make up about 40 % of newly diagnosed cancers. Connection of these cancers with oncogenic human papilloma viruses (HPVs) is being examined intensively, however it remains subject for discussion. Basing on case-control meta-analyses data were examined on oncogenic HPV detection in clinical samples of breast, prostate, lung and colorectal carcinomas. Findings on HPV genome activities were summarized. The results available prove to oncogenic HPVs as risk factors of the four enumerated above carcinomas.

Keywords: oncogenic papillomaviruses, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, colorectal cancer

For citation: Volgareva G.M. The most common forms of cancer and oncogenic papillomaviruses. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(2):29–39. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-29-39>

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) — распространенная инфекция, передаваемая половым путем. В тот или иной момент ими заражаются более 80 % всех жителей земли. Онкогенны 12 типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59-й. Они вызывают рак

в аногенитальной сфере и некоторые формы рака головы и шеи [1]. Вместе с тем онкогенные типы ВПЧ обнаруживаются и в карциномах других локализаций. В соответствии с данными экспертизы Международного агентства по изучению рака (МАИР) в зависимости от того, насколько обоснована роль ВПЧ как

этиологических агентов для этих карцином, все органы, в которых выявлены раковые опухоли с онкогенными ВПЧ, разделены на 3 группы:

- шейка матки, вульва, влагалище, половой член, анус, ротовая полость и ротоглотка (достаточно данных);
- гортань и слизистая оболочка глаза (ограниченные данные);
- пищевод, легкое, молочная, предстательная железы, мочевого пузыря, яичник, носовая полость и носовые синусы (недостаточно данных) [2].

К последней группе отнесены органы, в которых возникают наиболее распространенные формы рака, возглавляющие рейтинги мировой онкологической заболеваемости и смертности, — рак молочной железы (РМЖ), легкого (РЛ) и предстательной железы (РПЖ) [3]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России эти формы рака также являются ведущими [4]. С момента опубликования МАИР упомянутой монографии предложенного в ней деления органов на группы не произошло [1, 5].

Прояснение роли ВПЧ в перечисленных карциномах актуально, во-первых, потому, что они возникают часто: в 2021 г. в мировой структуре онкологической заболеваемости РМЖ, РЛ и РПЖ составили более 30 % [3]. Во-вторых, созданы и успешно применяются профилактические вакцины против рака шейки матки (РШМ) [6–9]. Они могут использоваться и для предупреждения возникновения РМЖ, РЛ и РПЖ, если эти карциномы ассоциированы с ВПЧ. В-третьих, в мире неуклонно растут показатели онкологической заболеваемости и смертности; прогнозируется, что к 2040 г. заболеваемость увеличится на 47 % относительно 2020 г., наибольший рост ожидается в развивающихся странах (64–95 %); в экономически развитых странах рост данного показателя, предположительно, составит 32–56 % [3].

Цель обзора — анализ современных данных о роли ВПЧ в генезе наиболее распространенных форм рака: РМЖ, РЛ и РПЖ. Мы рассмотрим также данные об ассоциации с ВПЧ рака толстой и прямой кишок (колоректального рака, КРР), не упомянутого в классификации МАИР, но входящего в число лидеров в структуре мировой онкологической заболеваемости (заболеваемость КРР составляет 10 %) [3].

Первые работы, сообщавшие об обнаружении ВПЧ в РМЖ, РПЖ и КРР, опубликованы более 30 лет назад [10–12]. На возможную связь РЛ с ВПЧ впервые указал в 1979 г. К. Syrjanen, обнаруживший папилломы в бронхах [13]. Вопрос об ассоциации этих карцином с ВПЧ активно изучается, однако остается предметом дискуссий. Не единичны сообщения, опровергающие факт связи с ВПЧ карцином молочной железы [14–17], легкого [18, 19], предстательной железы [20, 21], толстой и прямой кишок [22–24].

МЕТААНАЛИЗЫ, ПОСВЯЩЕННЫЕ РОЛИ ОНКОГЕННЫХ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА

Множество публикаций о возможной связи упомянутых выше форм рака с онкогенными ВПЧ и противоречивые выводы из этих работ побудили нас обратиться к метаанализам, выполненным по схеме «случай—контроль».

Исследование «случай—контроль» в «Эпидемиологическом словаре» определяется как «аналитическое эпидемиологическое исследование лиц с определенной болезнью (в данном случае — с карциномой. — Г.В.) и лиц соответствующей контрольной группы, у которых заболевание отсутствует» [25]. Цель метаанализа — определить общую тенденцию. Существенное предварительное условие — исследования должны выдержать критическую оценку, в частности, по методическим параметрам. Основной итог такого анализа — определение отношения шансов (ОШ), представляющего собой отношение двух шансов: шанса в пользу воздействия (онкогенного ВПЧ) среди «случаев» (т.е. онкологических больных), деленного на шанс в пользу воздействия среди «контролей» — образцов, которые в таких работах получают от здоровых индивидуумов, пациентов с незлокачественными новообразованиями или от онкологических больных, взятых в качестве «случаев», у которых во время операции помимо опухоли берут образец условно-нормальной ткани из оперируемого органа. Каждый из этих шансов вычисляется как отношение ВПЧ-положительных образцов к ВПЧ-отрицательным. Значение ОШ, равное или близкое к единице, свидетельствует о том, что изучаемое воздействие, в данном случае ВПЧ, не способствует возникновению заболевания. Доверительный интервал (ДИ) — вычисленный интервал с известной вероятностью (как правило, 95 %) того, что истинное значение ОШ попадает в данный интервал.

Степень неоднородности данных, включенных в метаанализ, оценивается с помощью статистики гетерогенности I^2 ; принято выделять низкую (до 25 %), умеренную (25–75 %) и высокую (75 % и выше) гетерогенность [26].

Далее приведены результаты трех метаанализов для РМЖ [27–29], трех — для РПЖ [30–32], двух — для РЛ [33, 34], а также трех — для КРР [35–37].

При поиске публикаций, на основании которых проводили анализ, авторы использовали электронные базы данных, в основном PubMed, Web of Science и Scopus. Нередко поиск продолжали, добавляя работы из ссылок в статьях, найденных в этих базах. В анализ в основном вошли англоязычные публикации. Исключение из первоначально отобранных работ проводили по следующим критериям: исследование не выполнено по схеме «случай—контроль»; тип публикации не соот-

ветствует задаче авторов (исключали тезисы конференций, обзоры, описания клинических случаев); отсутствуют четкие патологоанатомические описания материалов; отсутствуют данные о методах выявления ВПЧ; в обеих группах — и среди «случаев», и среди «контролей» — все образцы оказались ВПЧ-отрицательными; в несколько работ одного коллектива вошли повторяющиеся клинические образцы (при этом включали только одну из работ, в которых фигурировали эти данные). Также из анализа исключали исследования, в которых использовались материалы от ВИЧ-инфицированных пациентов или пациентов, получавших иммуносупрессоры. Методом обнаружения ВПЧ была, как правило, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с разными праймерами. При этом некоторые авторы исключали работы, в которых применялись иные подходы [32, 34, 37]. Иногда в анализ входили исследования, в которых ВПЧ выявляли не только в ПЦР, но также с помощью метода гибридного захвата, гибридизации *in situ* или иммуноферментного анализа [30, 31, 33]. В качестве контроля в ряде работ использовали сыворотку крови, а в исследовании, в котором участвовали пациенты с РЛ, — бронхиальные смывы и конденсат выдыхаемого воздуха [31–33].

В РМЖ частота ВПЧ-положительных образцов в отдельных исследованиях, отобранных авторами метаанализов, колебалась от 0 до 86,2 % [27] (в работе С. Ren и соавт. — до 75 % [28], в работе U.A. Awan и соавт. — до 74 % [29]). Во всех трех метаанализах значение ОШ превысило единицу, свидетельствуя о том,

что ВПЧ способствовали онкогенезу в молочной железе (табл. 1).

Уместно упомянуть, что значения ОШ для РШМ, клинические образцы которого ВПЧ-положительны в 99 % случаев, составляют не менее 50 [5].

По данным С. Ren и соавт., умеренная гетерогенность данных этих исследований (38–52 %) снижалась, если анализ проводили в подгруппах с однородным по гистологическому типу контролем: с нормальной тканью молочной железы здоровых женщин (ОШ 8,78; 95 % ДИ 5,54–13,92; $P = 10$ %) или с доброкачественными новообразованиями данного органа (ОШ 4,91; 95 % ДИ 3,08–7,82; $P = 50$ %) [28].

Во всех трех исследованиях наиболее частым типом ВПЧ в РМЖ оказался ВПЧ 16-го типа (ВПЧ16), далее по частоте обнаружения следовали ВПЧ 18-го (ВПЧ18) и 33-го типов. В образцах РМЖ из Австралии, однако, преобладал ВПЧ18: он был обнаружен в 95,4 % всех ВПЧ-положительных случаев [29].

Частота ВПЧ-положительности РМЖ убывала в следующем ряду: Европа, 39,1 %; Африка, 31,8 %; Америка, 30,3 %; Австралия, 29,2 %; Азия, 22,7 % [29].

Результаты метаанализов, в которых изучалась ассоциация РПЖ с ВПЧ, представлены в табл. 2. Частота ВПЧ-положительности карцином в работах, включенных в эти анализы, колебалась от 0 до 75 % [30] (в исследовании М. Moghooei и соавт. — до 67,7 % [31], в исследовании I.A. Tsydenova и др. — до 75 % [32]). Во всех трех цитируемых работах получены достоверные свидетельства в пользу того, что ВПЧ являются

Таблица 1. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) в карциномах молочной железы

Table 1. Human papilloma viruses (HPVs) in breast carcinomas

Источник Source	Публикации Publications		Число «случаев», n^* Number of “cases”, n^*	Число «контролей», n^* Number of “controls”, n^*	Отношение шансов Odds ratio	95 % довери- тельный интервал 95 % confidence interval	Гетероген- ность, P , % Heterogeneity, P , %
	Всего найдено Total identified	Включено в анализ Included in the analysis					
J.M. Bae и соавт., 2016 [27] J.M. Bae et al., 2016 [27]	2446	22	1897 (394)	948 (75)	4,02	2,42–6,68	44,7
С. Ren и соавт., 2019 [28] C. Ren et al., 2019 [28]	8207	37	3607 (1097)	1728 (132)	6,22	4,25–9,12	52
U.A. Awan и соавт., 2023 [29] U.A. Awan et al., 2023 [29]	3156	45	4355 (1145)	2361 (163)	5,55	3,67–8,41	38

*Общее число ВПЧ-положительных образцов.

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: в скобках указано количество ВПЧ-положительных образцов.

*Total number of HPV-positive samples.

Note. Here and in tables 2–4: the number of HPV-positive samples is shown in brackets.

факторами риска развития РПЖ. В частности, это касается и исследования М. Moghoofei и соавт., где ОШ оказалось наименьшим среди упомянутых метаанализов (ОШ 1,281; $p = 0,026$) [31]. I.A. Tsydenova и соавт. представили результаты для двух подгрупп в зависимости от гистологического типа контрольных образцов — нормальной ткани предстательной железы или ткани доброкачественной дисплазии. Средние значения частоты ВПЧ-положительных образцов составили для РПЖ 25,8 %, для нормальной ткани предстательной железы — 9,2 %, для дисплазий — 17,4 %. Первый из двух подходов показал, что в присутствии ВПЧ растет риск возникновения карциномы ($p = 0,0000012$); при использовании в качестве контролей доброкачественных дисплазий различия между опытными и контрольными образцами были статистически незначимы ($p = 0,220$) [32].

Вирус папилломы человека 16-го типа обнаруживался в образцах РПЖ чаще, чем ВПЧ других типов, и значимо увеличивал риск развития карциномы (ОШ 1,60; 95 % ДИ 1,231–2,081; $p < 0,001$) [31].

Анализ, проведенный М. Moghoofei и соавт. в подгруппах, сформированных по географическому признаку, показал, что ассоциация с ВПЧ для РПЖ была наиболее выраженной в Океании и Азии: ОШ 21; 95 % ДИ 1,777–248,1; $p = 0,016$ и ОШ 14,697; 95 % ДИ 2,787–77,50; $p = 0,002$, соответственно. Что касается европейских случаев РПЖ, то для них ассоциация с ВПЧ оказалась статистически незначимой (ОШ 1,095; 95 % ДИ 0,912–1,313; $p = 0,331$) [31]. В метаанализе В. Yin и соавт. Европа, однако, охарактеризована как регион с достоверной ассоциацией РПЖ с ВПЧ (ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,17–4,47), тогда как для случаев РПЖ из Океании значимая связь с ВПЧ не была выявлена [32]. Для прояснения причин этих несоответствий желательны дальнейшие исследования.

В табл. 3 приведены данные метаанализов, посвященных изучению ассоциации РЛ с ВПЧ. ВПЧ-положительные опухолевые образцы, включенные в эти исследования, составили от 0 до 72,4 % и до 55,6 % в работах, проанализированных W.M. Xiong и соавт. (2017) [33] и J. Karnosky и соавт. (2021) [34], соответственно. Значения ОШ в обоих исследованиях свиде-

Таблица 2. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) в карциномах предстательной железы

Table 2. Human papilloma viruses (HPVs) in prostate carcinomas

Источник Source	Публикации Publications		Число «случаев», n^* Number of “cases”, n^*	Число «контролей», n^* Number of “controls”, n^*	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверитель- ный интервал 95 % confidence interval	Гетероген- ность, I^2 , % Heterogeneity, I^2 , %
	Всего найдено Total identified	Включено в анализ Included in the analysis					
В. Yin и соавт., 2017 [30] B. Yin et al., 2017 [30]	348	24	971 (208)	1085 (115)	2,27	1,40–3,69	43
М. Maghoofei и соавт., 2019 [31] M. Maghoofei et al., 2019 [31]	14120	24	5546 (933)	7946 (1469)	1,281	1,030–1,594	61,23
I.A. Tsydenova и соавт., 2023 [32]** I.A. I.A. Tsydenova et al., 2023 [32]**	271	27	1607 (342)	1515 (160), в том числе 317 н. (30) и 1198 д. (130) 1515 (160), including 317 n. (30) and 1198 d. (130)	3,07 1,94	1,80–5,21 1,43–2,63	0 42,77

*Общее число ВПЧ-положительных образцов. **В анализе I.A. Tsydenova и соавт. среди 27 использованных работ 6 содержали контрольные образцы нормальной ткани предстательной железы, 17 — образцы доброкачественных дисплазий предстательной железы, 4 — образцы и нормальной ткани, и дисплазий. Авторы провели 2 анализа, в одном из которых сравнивали между собой образцы рака предстательной железы и нормальной ткани предстательной железы (отношение шансов — 3,07), а в другом — образцы рака предстательной железы и дисплазий (отношение шансов — 1,94).

Примечание. Н. — нормальная ткань предстательной железы; д. — дисплазия предстательной железы.

*Total number of HPV-positive samples. **In the analysis by I.A. Tsydenova et al., 6 of the 27 articles included control samples of normal prostate tissue, 17 — samples of benign prostatic dysplasias, 4 — samples of both normal tissues and dysplasias. The authors performed 2 analyses, in one they compared samples of prostate cancer and normal prostatic tissues (odds ratio 3.07), in the other they compared prostate cancer samples and dysplasias (odds ratio 1.94).
Note. N. — normal prostate tissue; d. — prostatic dysplasia.

Таблица 3. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) в карциномах легкого**Table 3.** Human papilloma viruses (HPVs) in lung carcinomas

Источник Source	Число публикаций Number of publications	Число «случаев», <i>n</i> * Number of "cases", <i>n</i> *	Число «контролей», <i>n</i> * Number of "controls", <i>n</i> *	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Гетерогенность, <i>F</i> , % Heterogeneity, <i>F</i> , %
W.M. Xiong и соавт., 2017 [33] W.M. Xiong et al., 2017 [33]	36	6980 (2415)	7474 (2059)	3,64	2,60–5,08	83,5
J. Karnosky и соавт., 2021 [34] J. Karnosky et al., 2021 [34]	15	1750 (548)	754 (42)	4,7	2,7–8,4	57,6

*Общее количество ВПЧ-положительных образцов.

*Total number of HPV-positive samples.

тельствовали о значимой роли ВПЧ как факторов риска РЛ. W.M. Xiong и соавт. провели анализ данных в подгруппах, сформированных в зависимости от типа вируса, и показали, что и ВПЧ16, и ВПЧ18 значимо повышают риск развития РЛ: ОШ 3,14 (95 % ДИ 2,07–4,76) и ОШ 2,25 (95 % ДИ 1,49–3,40), соответственно. Исследователи установили, что ВПЧ являются факторами риска возникновения РЛ разных гистологических типов – плоскоклеточных карцином (ОШ 5,66; 95 % ДИ 4,38–7,33; $p < 0,001$), аденокарцином (ОШ 5,39; 95 % ДИ 2,89–10,06; $p < 0,001$) и

мелкоклеточного рака (ОШ 6,74; 95 % ДИ 3,41–13,35; $p < 0,001$). Для аденоплоскоклеточного и крупноклеточного РЛ ассоциация с ВПЧ не подтвердилась [33].

О значительных региональных различиях средних частот обнаружения ВПЧ в РЛ сообщили J. Karnosky и соавт. Наивысший показатель, 16,6 %, они зафиксировали в Азии, а самый низкий – в Европе, – 7,0 % [34].

Результаты исследований ассоциации КРР с ВПЧ приведены в табл. 4.

Х.-Н. Zhang и соавт. обобщили данные о случаях КРР в Китае; в 10 отобранных ими работах ВПЧ-положительные

Таблица 4. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) в карциномах толстой и прямой кишки**Table 4.** Human papilloma viruses (HPVs) in colorectal carcinomas

Источник Source	Публикации Publications		Число «случаев», <i>n</i> * Number of "cases", <i>n</i> *	Число «контролей», <i>n</i> * Number of "controls", <i>n</i> *	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Гетерогенность, <i>F</i> , % Heterogeneity, <i>F</i> , %
	Всего найдено Total identified	Включено в анализ Included in the analysis					
Х.-Н. Zhang и соавт., 2018 [35] X.-H. Zhang et al., 2018 [37]	370	10	766 (346)	470 (40)	10,78	4,22–27,53	76
D.C. Damin и соавт., 2013 [36]** D.C. Damin et al., 2013 [35]**	Н/д N/a	5	Н/д N/a	Н/д N/a	10,04	3,7–27,5	Н/д N/a
L. Baandrup и соавт., 2014 [37]** L. Baandrup et al., 2014 [36]**	Н/д N/a	8	Н/д N/a	Н/д N/a	6	2,0–17,9	Н/д N/a

*Общее количество ВПЧ-положительных образцов. **Доступны только абстракты работ.

Примечание. Н/д – нет данных.

*Total number of HPV-positive samples. **Only abstracts available.

Note. N/a – data not available.

опухолевые образцы составили от 21,8 до 70,7 % [35]. Отношение шансов в этом исследовании оказалось равным 10,78 (95 % ДИ 4,22–27,53), что указывало на ВПЧ как фактор риска развития КРР. Анализ по подгруппам, сформированным по географическому принципу, позволил определить источник высокой гетерогенности результатов отдельных работ в этом метаанализе ($P = 76$ %): особенно высокой оказалась неоднородность данных западных регионов страны ($P = 92$ %). В ВПЧ-положительных случаях КРР преобладали ВПЧ16 и ВПЧ18: первый присутствовал в 57,9–100 % образцов, второй — в 0–39,7 %. Среди аденом толстого кишечника достоверного превышения частоты ВПЧ-положительных случаев по сравнению с контрольными образцами в этом исследовании зафиксировано не было ($p > 0,05$).

Два других коллектива авторов, обобщивших результаты пяти и восьми оригинальных исследований, также пришли к выводу, что ВПЧ являются факторами риска развития КРР [36, 37]. В этих работах представлены образцы КРР из разных регионов мира. По данным D.C. Damin и соавт., средняя частота ВПЧ-положительных образцов КРР составила 31,9 % (95 % ДИ 19,3–47,9). Наименьшим этот показатель был в Европе (14,1 % случаев, 95 % ДИ 4,9–34,1), наивысшим — в Южной Америке (58,3 % случаев, 95 % ДИ 45,5–69,9). В образцах КРР пациентов из Южной Америки чаще всего обнаруживался ВПЧ 16-го типа, а у больных из Азии и Европы — ВПЧ18 [36]. Согласно результатам L. Vaandrup и соавт., Южная Америка тоже оказалась регионом с наивысшей частотой ВПЧ в КРР (45,1 %; 95 % ДИ 21,9–69,4 %), далее в порядке убывания — Азия (39,2 %; 95 % ДИ 20,3–60,0 %) и Ближний и Средний Восток (32,2 %; 95 % ДИ 1,1–79,3 %) [37].

МЕТОДИЧЕСКИЕ МОМЕНТЫ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ КАК ИСТОЧНИК ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большая вариабельность результатов разных исследований, пытавшихся обнаружить ДНК ВПЧ в той или иной форме рака, заслуживает отдельного рассмотрения. Ее причинами могут быть прежде всего этногеографическая неоднородность конкретной формы рака в разных регионах и преобладание в этих регионах разных факторов риска. Источниками большой вариабельности результатов разных исследовательских коллективов, занимавшихся выявлением ВПЧ в карциномах одной и той же локализации, могут служить также технические моменты постановки ПЦР — основного метода детекции ВПЧ в клинических материалах. Они были проанализированы в работе N. Kisseljova и соавт., проведенной на раке яичников [38]. Используя 10 пар праймеров к различным генам ВПЧ, в зависимости от того, с какой именно парой праймеров ставили реакцию, исследователи получили от 0 до 29 % ВПЧ-положительных образцов; преобладал ВПЧ16. Макси-

мальный результат получен при постановке гнездовой ПЦР с праймерами MY/GP — 53 % ВПЧ-положительных образцов. Все варианты постановки реакции, кроме гнездовой ПЦР с праймерами MY/GP, по мнению авторов, давали значительное количество ложноотрицательных результатов.

Работа N. Kisseljova и соавт. важна для понимания причин вариабельности результатов, полученных разными группами исследователей для карцином одной локализации. В ней на одной и той же выборке опухолей в зависимости от метода детекции ВПЧ в условиях одной лаборатории (при едином опыте постановки ПЦР) положительный результат колебался от 0 до 53 %. Отметим, что универсального подхода к детекции ВПЧ в клинических материалах нет, хотя работы в этом направлении ведутся [39].

АКТИВНОСТЬ ГЕНОМОВ ПАПИЛЛОМАВИРУСОВ В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗ, ЛЕГКОГО, ТОЛСТОЙ И ПРЯМОЙ КИШОК

Обнаружение в ДНК ВПЧ-положительных раковых опухолях транскриптов вирусных онкогенов *E6* и *E7* и/или соответствующих им онкобелков — веский аргумент в пользу участия этих вирусов в онкогенезе. Таким аргументом может служить и инактивация некоторых белков клетки-хозяина, в частности, супрессоров опухолевого роста *p53* и *pRB*, вызываемая онкобелками *E6* и *E7* ВПЧ, соответственно [40]. Суррогатным маркером онкогена *E7* ВПЧ в цервикальном эпителии признан белок клетки-хозяина *p16^{INK4a}* [41]. На активность генома ВПЧ в ДНК ВПЧ-положительных раковых опухолях могут указывать также гистопатологические и клинические различия между ДНК ВПЧ-положительными и отрицательными новообразованиями. Далее представлены имеющиеся в литературе данные, полученные при попытках оценить активность геномов папилломавирусов в ДНК ВПЧ-положительных случаях РМЖ, РЛ, РПЖ и КРР.

Рак молочной железы. Попытки выявить транскрипцию вирусных онкогенов *E6* и *E7* в ДНК ВПЧ-положительных образцах РМЖ предпринимали несколько исследовательских групп [15, 42–46]. В единственной из них результаты оказались отрицательными: об отсутствии соответствующих транскриптов сообщили О.М. Gannon и соавт. (2015): ВПЧ-положительными оказались 5 из 80 образцов РМЖ ДНК; транскриптов, соответствующих вирусным онкогенам *E6* и *E7*, ни в одном из них выявлено не было [15]. Неоднократно в ДНК ВПЧ-положительных тканях РМЖ обнаруживались онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ с помощью антител к этим белкам [42, 43, 45, 46]. Так, J.S. Lawson и соавт. проанализировали данные о 855 образцах РМЖ пациентов из Австралии, содержащиеся в «Атласе ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и обнаружили 30 (3,5 %) транскриптов ВПЧ низкого риска и 20 (2,3 %) транскриптов ВПЧ

высокого риска; среди последних преобладал ВПЧ18 [42]. В собственных экспериментах экспрессию белка E7 они исследовали на неслучайной группе женщин, у которых были последовательно выявлены сначала доброкачественные, а позднее — злокачественные новообразования молочной железы. При иммуногистохимическом окрашивании всех образцов, как ДНК-положительных (60 % случаев), так и ДНК-отрицательных, вирусный онкобелок E7 обнаружен в 72 % образцов доброкачественных новообразований и 59 % образцов РМЖ. Нередкими были случаи, когда онкобелок E7 выявлялся в доброкачественном новообразовании, но отсутствовал или был представлен крайне слабо в РМЖ, развившемся в дальнейшем у этой пациентки.

О совпадении результатов, подтверждающих экспрессию онкогенов E6 и E7 ВПЧ16, полученных с помощью ПЦР с обратной транскрипцией, с результатами иммуногистохимического анализа сообщили S. Islam и соавт. [43].

J.S. Lawson и соавт. предприняли попытку подтвердить полученные ими данные, свидетельствующие об экспрессии онкобелка E7 ВПЧ18 в доброкачественных и злокачественных новообразованиях РМЖ, путем иммуногистохимической детекции p16^{INK4a} в этих новообразованиях [42]. Вопреки ожиданиям, авторы не зафиксировали достоверных различий в экспрессии p16^{INK4a} между нормальными тканями молочной железы, доброкачественными новообразованиями в данном органе и РМЖ; не было обнаружено и различия между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными образцами РМЖ. В дальнейшем B. Biesaga и соавт. выявили гиперэкспрессию p16^{INK4a} в двух ВПЧ16-положительных образцах протокового РМЖ [47]. В целом целесообразно продолжить изучение экспрессии p16^{INK4a} в ВПЧ-положительном РМЖ.

N. Khodabandehlou и соавт. оценили статус белков-супрессоров опухолевого роста pRb и p53 в ДНК ВПЧ-положительном РМЖ [44]. Среди 72 опухолевых образцов, из которых ВПЧ-положительными были около 50 % образцов и преобладал ВПЧ18, с помощью иммуноферментного анализа авторы выявили снижение содержания этих белков-супрессоров опухолевого роста в ВПЧ-положительных тканях РМЖ ($p < 0,001$ для обоих белков). О достоверном подавлении экспрессии p53 в содержащих ДНК канцерогенных ВПЧ образцах РМЖ сообщили Y.-W. Wang и соавт., использовавшие иммуногистохимический метод; что касается pRb, то различий в содержании этого супрессора опухолевого роста между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными образцами РМЖ они не наблюдали [48]. Случаи нарушения функционирования многих других генов клетки-хозяина в ВПЧ-положительном РМЖ мы рассмотрели ранее [49].

Несколько групп исследователей сравнивали ДНК ВПЧ-положительные и отрицательные случаи РМЖ по клиническим параметрам. C. Kroupis и соавт. установили, что пациентки с ВПЧ-положительным РМЖ

(у них преобладал ВПЧ16) имели средний возраст 38 лет (35–51 год), тогда как женщины с ВПЧ-отрицательным — 53 года (44–63 года) ($p = 0,001$) [50]. J.S. Lawson и соавт. проанализировали группу больных РМЖ, у которых ранее была диагностирована дисплазия шейки матки [42]. У таких пациенток зафиксирован достоверно более молодой возраст заболевания РМЖ по сравнению со средним для австралийской популяции возрастом выявления этого заболевания (51 год по сравнению с 60 годами); РМЖ в этой неслучайной выборке развивался почти у каждой 2-й женщины, ВПЧ-положительными оказались 78,6 % образцов РМЖ; преобладающим и в цервикальном эпителии, и в РМЖ был ВПЧ18. О худшем прогнозе нелеченого РМЖ, положительного по ДНК ВПЧ высокого риска, по сравнению с ВПЧ-отрицательными случаями, сообщили S. Islam и соавт., применившие метод Каплана–Майера ($p = 0,04$) [43]. Аналогичную тенденцию авторы выявили и для леченых больных, однако здесь различия в выживаемости между ВПЧ-положительными и ВПЧ-отрицательными группами РМЖ оказались недостоверными ($p = 0,13$). M. Makvandi и соавт., сопоставив ВПЧ-положительные и отрицательные случаи РМЖ (в выборке из 100 образцов рака ВПЧ-положительными были 7 образцов), отметили, что в присутствии вирусного генома чаще наблюдалось проникновение опухолевых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды, а также в перинеуральное пространство; ВПЧ-положительные образцы характеризовались более выраженной утратой черт дифференцировки опухолевых клеток; эти группы авторы сравнили также по экспрессии Ki67, рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и рецепторов эстрогена и прогестерона. Для всех этих параметров различия оказались недостоверными ($p > 0,05$). Тем не менее авторы заключили, что ВПЧ причастен к этиологии РМЖ, и рекомендовали для прояснения несоответствий продолжать исследования [51].

Рак предстательной железы. Известны 2 работы, в которых изучалась активность геномов онкогенных ВПЧ в клетках дисплазий и карцином предстательной железы, и было подтверждено ее наличие [52, 53]. Оба авторских коллектива проверяли присутствие в этих клетках вирусного онкобелка E7, тканевые образцы окрашивали моноклональными антителами Cervitax, реагирующими с белком E7 широкого спектра онкогенных ВПЧ.

В ретроспективном исследовании австралийские исследователи W.K. Glenn и соавт. выясняли, как во времени меняется активность генома ВПЧ. Для этого они отобрали группу из 28 больных РМЖ, у которых до обнаружения карциномы наблюдалась доброкачественная дисплазия этого органа и сохранились удаленные хирургически материалы и дисплазии, и карциномы. Интервал между операциями составил от 1 до 10 лет. В ходе ПЦР онкоген E7 ВПЧ был обнаружен в 82 % образцов дисплазий и 68 % образцов РМЖ.

Преобладал ВПЧ18, реже встречался ВПЧ16. Онкобелок Е7 ВПЧ типов высокого риска выявлен в 23 (82 %) образцах дисплазий и только в 8 (29 %) образцах РПЖ [52]. Эти результаты послужили основанием для заключения, что в РПЖ онкогенные ВПЧ могут быть активны только на самых ранних стадиях онкогенеза; это отличает данную ситуацию от событий в эпителии шейки матки.

С результатами исследования W.K. Glenn и соавт. согласуются данные М.У. Ahmed и соавт., полученные при изучении тканей предстательной железы английских пациентов [53]. На выборке из 49 операционных материалов от разных мужчин, включавшей 35 дисплазий и 14 аденокарцином, с помощью ПЦР и последующего секвенирования по Сэнгеру в дисплазиях предстательной железы ДНК ВПЧ типов высокого риска обнаружены в 31,4 % (в 11 из 35) образцов, а в РПЖ — в 35,7 % (5 из 14). В дисплазиях преобладал ВПЧ 35-го типа, в РПЖ — ВПЧ16, ВПЧ 35-го и 56-го типов. Все 49 образцов были изучены иммуногистохимически; положительная реакция с антителами к Е7 канцерогенных ВПЧ зафиксирована для всех ДНК ВПЧ-положительных дисплазий и карцином, ни один из ДНК ВПЧ-отрицательных образцов антителами к вирусному онкобелку Е7 не окрашивался.

Рак легкого. Исследование J.L. Wang и соавт. проведено на клинических образцах 210 аденокарцином легкого, диагностированных у тайваньских женщин [54]. С помощью гнездовой ПЦР, детекции главного белка L1 капсида ВПЧ16 и ВПЧ18 в иммуногистохимическом тесте, а также путем иммуногистохимического выявления онкобелка Е6 ВПЧ16 и ВПЧ18 (с помощью антител клона С1Р5, Abcam, Великобритания) выявлено, что ВПЧ-положительными были 35,2 % случаев. Совпадение результатов этих трех тестов оказалось неполным: так, результаты двух тестов с антителами совпали в 72,5 % случаев; вместе с тем ассоциация между белками L1 и Е6 в исследованных материалах была значимой ($p = 0,0012$). В случае, когда РЛ был ВПЧ-положительным, опухоль достоверно чаще имела меньший размер и оказывалась локализованной, чем при ВПЧ-отрицательном РЛ ($p = 0,002$ и $p = 0,022$, соответственно). Для пациенток с ВПЧ-положительными опухолями были характерны лучшие показатели выживаемости ($p = 0,023$). По результатам проведенной работы авторы оценили ВПЧ-статус опухоли как независимый прогностический фактор общей выживаемости больных аденокарциномой легкого. Результаты этого исследования, свидетельствующие об ассоциации некоторых случаев РЛ у женщин с канцерогенными ВПЧ, представляют интерес в связи с высокой заболеваемостью данной формой рака среди некурящих — до 30 % всех случаев РЛ [55, 56].

Аденокарциномы легкого у латиноамериканских пациентов, изученные L. Rojas и соавт. методом ДНК-зондирования (INNO-LIPA platform), оказались ДНК ВПЧ-положительными в 26 % случаев (34 из 133 образцов);

матричная РНК (мРНК) онкогенов *E6/E7* выявлена в ходе ПЦР с обратной транскрипцией в 82,3 % (в 28 из 34) образцов [57]. Показатели безрецидивной выживаемости больных с ВПЧ-положительными опухолями оказались значимо более высокими, чем у больных с ВПЧ-отрицательным РЛ: 14,3 мес по сравнению с 9,2 мес ($p = 0,001$). Пациентов лечили препаратами из группы ингибиторов иммунных контрольных точек (что усиливает активность цитотоксических Т-лимфоцитов). Оказалось, что показатели 2-летней общей выживаемости больных с ВПЧ-положительными опухолями более чем на 25 % выше, чем у больных, у которых ВПЧ в опухолевой ткани отсутствовал ($p = 0,008$). Клинические наблюдения L. Rojas и соавт. подтвердили их исходное предположение, что в РЛ онкогенные ВПЧ приносят новые эпитопы, и это влияет на течение онкогенеза.

Колоректальный рак. Т.-Н. Chen и соавт. обнаружили ДНК ВПЧ16 с помощью гнездовой ПЦР в 11 из 69 (16 %) образцов КРР; полученные результаты они подтвердили методом гибридизации *in situ*. Окрашивание моноклональными антителами к Е6 ВПЧ16 (Santa Cruz Biotechnology, США) позволило авторам выявить онкобелок Е6 в 8 из 11 (73 %) ДНК ВПЧ16-положительных образцов КРР. Присутствие онкобелка Е6 они зафиксировали также в окружающих КРР нормальных тканях — фибробластах, лимфоцитах, клетках эндотелия [58].

М.Р. Ambrosio и соавт. описали случай редкого плоскоклеточного рака толстого кишечника, оказавшегося ДНК ВПЧ16-положительным [59]. Активность генома вируса авторы продемонстрировали с помощью мРНК-гибридизации *in situ* (использовали RNAscope® assay, Bio-Techne Corporation, США) — коммерческий набор, позволяющий идентифицировать *in situ* мРНК *E6/E7* ВПЧ 18 типов, включая все канцерогенные типы ВПЧ). На то, что в опухоли присутствовал онкобелок Е7 ВПЧ16, указывали также положительные результаты иммуногистохимического окрашивания антителами к клеточному белку p16^{INK4a} как хирургически удаленной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов.

Q. Qiu и соавт. сопоставили транскрипционную активность клеточных генов в ДНК ВПЧ-положительных и отрицательных образцах КРР в ПЦР с обратной транскрипцией [60]. Среди 47 образцов аденокарцином толстой и прямой кишок 15 (31,9 %) образцов в ходе иммуногистохимического анализа охарактеризованы ими как ВПЧ-положительные, при этом использованы моноклональные антитела к эпитопу белка L1 капсида ВПЧ, общему для 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56 и 58-го типов ВПЧ (клон K1N8, Abcam, Великобритания). Анализ экспрессии генов проведен с применением коммерческих наборов TaqMan®. Оказалось, что в ВПЧ-положительных случаях в раковых клетках 39 генов экспрессировались сильнее, чем в ВПЧ-отрицательных, а экспрессия 17 генов снижалась по сравнению с ВПЧ-отрицательными опухолями. В 1-ю группу

вошли, в частности, гены *MYC* (онкоген с широким спектром функций), *WNT-5A* (кодирует сигнальный глико-протеин, участвующий в генезе многих форм рака; его роль до конца не изучена) и *AXIN2* (кодирует белок, участвующий в регуляции сигнального пути Wnt/ β -катенин; причастен к контролю пролиферации и миграции клеток, апоптоза и других процессов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность ассоциации с онкогенными ВПЧ РМЖ, РЛ, РПЖ и КРР интенсивно изучается. Актуальность прояснения этого вопроса в настоящее время возросла, так как созданы вакцины, успешно применяемые для профилактики рака шейки матки. В случае подтверждения ассоциации с ВПЧ четырех распространенных карцином, рассмотренных в настоящем обзоре, открывается перспектива снижения заболеваемости также и этими формами рака.

Большое число работ, посвященных данной проблеме, и неоднородные результаты, полученные разными исследовательскими коллективами, побудили нас обратиться к метаанализам работ, выполненных по схеме «случай—контроль». Результаты всех опубликованных метаанализов подтверждают, что онкоген-

ные ВПЧ являются факторами риска развития данных карцином. Неоднородность результатов о доле ДНК ВПЧ-положительных случаев в исследованиях разных авторов может быть обусловлена, среди прочего, и техническими моментами при лабораторной детекции ВПЧ.

В подавляющем большинстве работ, в которых с помощью того или иного метода оценивалась активность генома ВПЧ в ДНК ВПЧ-положительных образцах РМЖ, РПЖ, РЛ и КРР, получены данные, свидетельствующие о том, что ВПЧ присутствует в опухолевой ткани не в качестве «пассажира»; его геном транскрибируется, нарабатываются онкобелки Е6 и Е7, меняется транскрипционная активность ряда генов клетки-хозяина. Карциномы с положительным ВПЧ-статусом, по данным некоторых авторов, отличаются от ВПЧ-отрицательных опухолей определенными гистопатологическими и клиническими характеристиками.

Согласно имеющимся данным можно предположить, что профилактическая ВПЧ-вакцинация позволит снизить частоту заболеваемости не только РШМ, раком вульвы, вагины, пениса, ануса и головы и шеи, но также РЛ, РМЖ, РПЖ и КРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scott-Wittenborn N., Fakhry C. Epidemiology of HPV related malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2021;31(4):286–96. DOI: 10.1016/j.semradi.2021.04.001
2. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1–636.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
5. A review of human carcinogens. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2011;100(Part B):261–320.
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc.)* 2008;73(5):498–503. DOI: 10.1134/S0006297908050027
7. Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G. et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(11):CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479
8. Brisson M., Kim J.J., Karen Canfell K. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* 2020;395(10224):575–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
9. Mo Y., Ma J., Zhang H. et al. Prophylactic and therapeutic HPV vaccines: current scenario and perspectives. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:909223. DOI: 10.3389/fcimb.2022.909223
10. Di Leonardo A., Venuti A., Marcante M.L. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21(2):95–100. DOI: 10.1007/BF01836955
11. McNicol P.J., Dodd J.G. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990;28(3):409–12. DOI: 10.1128/jcm.28.3.409-412.1990
12. Kirgan D., Manalo P., McGregor B. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus antigen in human colon neoplasms. *J Surg Res* 1990;48(5):397–402. DOI: 10.1016/0022-4804(90)90002-j
13. Syrjanen K.J. Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. Report of a case. *Respiration* 1979;38(5):299–304. DOI: 10.1159/000194095
14. Hedau S., Kumar U., Hussain S. et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer* 2011;11:27. DOI: 10.1186/1471-2407-11-27
15. Gannon O.M., Antonsson A., Milevskiy M. et al. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. *Sci Rep* 2015;5:18081. DOI: 10.1038/srep18081
16. Bakhtiyrizadeh S., Hosseini S., Yaghoobi R. et al. Almost complete lack of human cytomegalovirus and human papillomaviruses genome in benign and malignant breast lesions in Shiraz, southwest of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(12):3319–24. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3319

17. Bønlokke S., Blaakær J., Steiniche T. et al. Evidence of no association between human papillomavirus and breast cancer. *Front Oncol* 2018;8:209. DOI: 10.3389/fonc.2018.00209
18. Galvan A., Noci S., Taverna F. et al. Testing of human papillomavirus in lung cancer and non-tumor lung tissue. *BMC Cancer* 2012;12:512. DOI: 10.1186/1471-2407-12-512.
19. Colombaro D., Manhart L., Carter J. et al. Absence of an association of human polyomavirus and papillomavirus infection with lung cancer in China: a nested case-control study. *BMC Cancer* 2016 Jun 1;16:342. DOI: 10.1186/s12885-016-2381-3
20. Yow M., Tabrizi S., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14:579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579
21. Aydin M., Bozkurt A., Cikman A. et al. Lack of evidence of HPV etiology of prostate cancer following radical surgery and higher frequency of the Arg/Pro genotype in Turkish men with prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2017;43(1):36–46. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBU.2015.0429
22. Lorenzon L., Mazzetta F., Pillozzi E. et al. Human papillomavirus does not have a causal role in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):342–50. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.342
23. Gazzaz F., Mosli M., Jawa H., Sibiany A. Detection of human papillomavirus infection by molecular tests and its relation to colonic polyps and colorectal cancer. *Saudi Med J* 2016;37(3):256–61. DOI: 10.15537/smj.2016.3.13514
24. Libera L., de Siqueira T., Santos I. et al. Detection of human papillomavirus and the role of p16^{INK4a} in colorectal carcinomas. *PLoS One* 2020;15(6):e0235065. DOI: 10.1371/journal.pone.0235065
25. Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж.М. Ласта. М., 2009. Epidemiological dictionary. Ed. by J.M. Last. Moscow, 2009. (In Russ.).
26. Суворов А.Ю., Латушкина И.В., Гуляева К.А. и др. Базовые аспекты мета-анализа. Ч. 1. Сеchenовский вестник 2023;14(1):4–14. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14
Suvorov A.Yu., Latushina I.V., Gulyaeva K.A. et al. Basic aspects of meta-analysis. Part 1. Sechenovskij vestnik = Sechenov Medical Journal 2023;14(1):4–14. (In Russ.). DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.1.4-14
27. Bae J.-M., Kim E.H. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Infect Agent Cancer* 2016;11:14. DOI: 10.1186/s13027-016-0058-9
28. Ren C., Zeng K., Wu C. et al. Human papillomavirus infection increases the risk of breast carcinoma: a large-scale systemic review and meta-analysis of case-control studies. *Gland Surg* 2019;8(5):486–500. DOI: 10.21037/gs.2019.09.04
29. Awan U.A., Khattak A.A., Ahmed N. et al. An updated systemic review and meta-analysis on human papillomavirus in breast carcinogenesis. *Front Oncol* 2023;13:1219161. DOI: 10.3389/fonc.2023.1219161
30. Yin B., Liu W., Yu P. et al. Association between human papillomavirus and prostate cancer: a meta-analysis. *Oncol Lett* 2017;14(2):1855–65. DOI: 10.3892/ol.2017.6367
31. Moghooei M., Keshavarz M., Ghorbani S. et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: a global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019;15(5):e59–67. DOI: 10.1111/ajco.13124
32. Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13(1):16597. DOI: 10.1038/s41598-023-43767-7
33. Xiong W.M., Xu Q.P., Li X. et al. The association between human papillomavirus infection and lung cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(56):96419–32. DOI: 10.18632/oncotarget.21682
34. Karnosky J., Dietmaier W., Knuettel H. et al. HPV and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(4):e1350. DOI: 10.1002/cnr2.1350
35. Zhang X.-H., Wang W., Wang Y.-Q. et al. Human papillomavirus infection and colorectal cancer in the Chinese population: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2018;20(11):961–9. DOI: 10.1111/codi.14416
36. Damin D.C., Ziegelmann P.K., Damin A.P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15(8):e420–8. DOI: 10.1111/codi.12257
37. Baandrup L., Thomsen L.T., Olesen T.B. et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014;50:1446–61. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.019
38. Kisseljova N., Zhordania K., Fedorova M., Vinokurova S. Detection of human papillomavirus prevalence in ovarian cancer by different test systems. *Intervirol* 2019;62(5–6):198–204. DOI: 10.1159/000506050
39. Eklund C., Mühr L.S.A., Lagheden C. et al. The 2019 HPV Labnet international proficiency study: need of global human papillomavirus proficiency testing. *J Clin Virol* 2021;141:104902. DOI: 10.1016/j.jcv.2021.104902
40. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690–8. DOI: 10.1093/jnci/92.9.690
41. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998;153(6):1741–8. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65689-1
42. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human papilloma viruses and breast cancer. *Front Oncol* 2015;5:277. DOI: 10.3389/fonc.2015.00277
43. Islam S., Dasgupta H., Roychowdhury A. et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. *PLoS One* 2017;12(2):e0172760. DOI: 10.1371/journal.pone.0172760
44. Khodabandehlou N., Mostafaei S., Etemadi A. et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. *BMC Cancer* 2019;19(1):61. DOI: 10.1186/s12885-019-5286-0
45. Akil N., Yasmeen A., Kassab A. et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer* 2008;99(3):404–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604503
46. Salman N.A., Davies G., Majidy F. et al. Association of high risk human papillomavirus and breast cancer: a UK based study. *Sci Rep* 2017;7:43591. DOI: 10.1038/srep43591
47. Biesaga B., Janecka-Widła A., Kołodziej-Rzepa M. et al. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):67. DOI: 10.1186/s13027-021-00405-z
48. Wang Y.-W., Zhang K., Zhao S. et al. HPV status and its correlation with BCL2, p21, p53, Rb, and survivin expression in breast cancer in a Chinese population. *BioMed Res Int* 2017;2017:6315392. DOI: 10.1155/2017/6315392
49. Волгарева Г.М. Ассоциация рака молочной железы с онкогенными папилломавирусами: аргументы за и против. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(1):18–24. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-18-24
Volkareva G.M. Breast cancer association with oncogenic papillomaviruses: arguments pro and con. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(1):18–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-18-24
50. Kroupis C., Markou A., Vourlidis N. et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem* 2006;39(7):727–31. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.03.005
51. Makvandi M., Rashno M., Faghihloo E. et al. Low presence of papillomavirus and its lack of correlation with clinicopathological factors in breast cancer: a case control study. *Iran J Microbiol* 2023;15(4):585–93. DOI: 10.18502/ijm.v15i4.13513
52. Glenn W.K., Ngan C.C., Amos T.G. et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2017;12:46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2

53. Ahmed M.Y., Salman N.A., Sandhu S. et al. Detection of high-risk human papillomavirus in prostate cancer from a UK based population. *Sci Rep* 2023;13(1):7633. DOI: 10.1038/s41598-023-34734-3
54. Wang J.L., Fang C.I., Wang M. et al. Human papillomavirus infection as a marker to predict overall survival in lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2014;134(1):65–71. DOI: 10.1002/ijc.28349
55. Rait G., Horsfall L. Twenty-year sociodemographic trends in lung cancer in non-smokers: a UK-based cohort study of 3.7 million people. *Cancer Epidemiol* 2020;67:101771. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101771
56. Ochman B., Kiczmer P., Ziora P. et al. Incidence of concomitant neoplastic diseases, tumor characteristics, and the survival of patients with lung adenocarcinoma or squamous cell lung carcinoma in tobacco smokers and non-smokers-10-year retrospective single-centre cohort study. *Cancers (Basel)* 2023;15(6):1896. DOI: 10.3390/cancers15061896
57. Rojas L., Mayorga D., Ruiz-Patino A. et al. Human papillomavirus infection and lung adenocarcinoma: special benefit is observed in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2022;7(4):100500. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100500
58. Chen T.-H., Huang C.-C., Yen K.-T. et al. Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18(30):4051–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4051
59. Ambrosio M.R., Vernillo R., De Carolis S. et al. Putative role of circulating human papillomavirus DNA in the development of primary squamous cell carcinoma of the middle rectum: a case report. *Front Oncol* 2019;9:93. DOI: 10.3389/fonc.2019.00093
60. Qiu Q., Li Y., Fan Z. Gene expression analysis of human papillomavirus-associated colorectal carcinoma. *Biomed Res Int* 2020;2020:5201587. DOI: 10.1155/2020/5201587

ORCID автора / ORCID of the author

Г.М. Волгарева / G.M. Volgareva: <https://orcid.org/0000-0002-6817-2103>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.10.2023. **Принята к публикации:** 24.04.2024.

Article submitted: 12.10.2023. **Accepted for publication:** 24.04.2024.