

Рак шейки матки. Причина и профилактика

Ф.М. Мейскенс (F.M. Meyskens), Д. Пател (D. Patel)

Онкологический центр семьи Чао, Калифорнийский университет, США (Chao Family Comprehensive Cancer Center, USA, Irvine)

Перевод: Н. Милованцева, Advisory Board Member University of California, Irvine; Т. Казубская, Ю. Паяниди, НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди raian-u@rambler.ru

Статья затрагивает актуальные вопросы онкологии — роль табака в возникновении и развитии плоскоклеточного рака шейки матки. Здесь собраны и представлены материалы, доказывающие влияние табакокурения на течение заболевания, на результаты различных видов лечения и прогноз. Также показано значение пассивного курения в прогрессии плоскоклеточного рака и рассмотрены возможные пути профилактики.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, табакокурение, никотин, прогрессирование заболевания

Рак шейки матки (РШМ) — широко распространенное во всем мире заболевание, которое согласно последним данным занимает 3-е место среди всех злокачественных новообразований, поражающих женщин репродуктивного возраста. Ежегодно в мире регистрируется около 529 тыс. новых случаев заболевания РШМ и около 275 тыс. женщин умирает от этой патологии. В 2008 г. в США было выявлено 11 069 новых случаев и зарегистрировано 3869 смертей вследствие РШМ [1]. Сравнительно низкие показатели в США объясняются совершенной скрининговой системой ранней диагностики с использованием мазков по методу Papanicolaou (PAP).

Установлено, что необходимое условие для возникновения предраковых изменений в шейке матки — это наличие определенных вирусов папилломы человека (ВПЧ), последующая интеграция которых может привести к развитию рака. Приблизительно от 9 до 13% населения всего мира (около 630 млн человек) — носители ВПЧ-инфекции, причем оценка степени инфицирования варьирует в зависимости от географического положения (табл. 1) [2–8].

К настоящему времени идентифицировано более 100 ВПЧ, из которых 30–40 типов могут быть отнесены к категории аногенитальных. Из последних 15–20 типов характеризуются высоким онкогенным риском [9, 10]. Это 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и 59-й типы [11]. Среди больных РШМ наиболее распространены ВПЧ 16-го (54%) и 18-го (13%) типов [12]. Несмотря на то, что наличие ВПЧ считается неперенным условием для развития рака у большинства инфицированных, очевидно, одних только причиненных вирусом повреждений недостаточно для возникновения неоплазии. Это наво-

Таблица 1. Средний уровень распространения ВПЧ-инфекции среди женщин в возрасте 30–45 лет в некоторых географических зонах [3–5, 12, 16, 17, 19]

Район	Распространенность, %
Онтарио, Канада	13,3 [16]
Штат Морелос, Мексика	14,5 [3]
Раймс, Франция	15,3 [19]
Конкордия, Аргентина	16,6 [4]
Провинция Шанзи, Китай	18 [25]
Санкт-Петербург, Россия	29,0
Хараре, Зимбабве	40,2–41,6 [17]

дит на мысль о возможном существовании дополнительных факторов, которые могут включаться в процесс канцерогенеза. К таким факторам, оказывающим влияние на проявление злокачественной активности в интраэпителиальных клетках шейки матки, относят табакокурение, использование контрацептивных средств и многочисленные беременности. Особо пристальное внимание в последнее время уделяют изучению роли курения в процессе трансформации простой или низкой степени дисплазии шейки матки в более тяжелые формы. Однако большинство работ, посвященных этому вопросу, носит описательный характер и не обладает достаточным доказательным потенциалом.

Авторы статьи ставили целью отражение последних достижений в области первичной профилактики РШМ путем вакцинации, а также изучение роли дополнительных факторов риска развития этого заболевания. В частности, показана способность никотина участвовать в трансформации интраэпителиальных изменений шейки матки в инвазивный рак.

ВПЧ и РШМ

Молекулярно-генетические и иммунологические исследования позволили окончательно убедиться в вирусном происхождении РШМ. Обнаружение в карциноме шейки матки генома ВПЧ, его клонирование позволили сделать вывод о многочисленности представителей семейства этих вирусов. Одними из первых, кто публично высказал свою точку зрения относительно механизма трансформации ВПЧ, были К.У. Jensen и А.Р. Shaw, подкрепившие свои суждения результатами широкомасштабных эпидемиологических исследований [13]. Вслед за ними было идентифицировано как минимум 15–20 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Также были выделены неонкогенные типы ВПЧ: 6, 11, 40, 42–44 и 54-й, из которых ВПЧ 6 и ВПЧ 11 наиболее часто ассоциируются с генитальными папилломами.

Проведенные в этом направлении последующие исследования показали, что инфицирование онкогенными типами ВПЧ служит самым важным иницирующим фактором в возникновении РШМ. Обследование 923 женщин из 22 различных стран продемонстрировало, что частота встречаемости ДНК вирусов ВПЧ при РШМ достигает 99,7% [14, 15]. Таким образом, было установлено, что наличие онкогенных типов ВПЧ – необходимое условие для возникновения РШМ. К сожалению, большинство женщин не информировано о вирусной этиологии заболевания. Например, в результате массового опроса, проведенного в Бельгии с целью идентификации факторов риска развития РШМ, большинство выделили генетические факторы как первостепенную причину заболевания, и только 5 (3,1%) женщин указали на вирус ВПЧ [16].

Механизм возникновения РШМ

Развитие РШМ представляет собой последовательный процесс, характеризующийся соответствующими изменениями цитологической и гистологической картины для каждой стадии. В результате инфицирования эпителия шейки матки, осуществляющегося, как правило, половым путем, ВПЧ может присутствовать у 10–15% молодого населения. Вслед за инфицированием, полные копии вируса обнаруживаются в эписомах клетки хозяина. Здесь вирус завершает свой жизненный цикл и во многих случаях продуцирует транзиторную инфекцию, которая не вызывает никаких значительных цитологических изменений. При неонкогенных ВПЧ-инфекциях вирус исчезает в среднем в течение 6–9 мес. Тем не менее частицы полного вируса могут нанести повреждения низкой степени в плоском эпителии шейки матки. Эти поврежден-

ные клетки, выявляющиеся при PAP-анализе мазков с эпителия шейки матки с последующей биопсией, классифицируют как интраэпителиальные повреждения, что соответствует I (низкой) степени дисплазии (CIN1). На этой стадии риск развития последующих повреждений и переход в более тяжелую степень дисплазии небольшой. Однако у некоторых пациентов ВПЧ интегрирует собственную ДНК в геном клетки-хозяина, в результате чего развивается дисплазия высокой степени [17, 18]. Повреждения, соответствующие I (низкой) степени дисплазии и включающие ДНК онкогенных ВПЧ высокого риска, имеют потенциальную возможность прогрессировать до средней (CIN2) и высокой (CIN3) степени дисплазии. Это может произойти в случае отсутствия лечения в течение 6–24 мес. CIN3 выступает последним предвестником рака и, по некоторым данным, может развиваться в среднем около 10 лет, последовательно переходя ко II, затем к III степени дисплазии [19, 20]. Для возникновения и развития CIN3 требуется устойчивая инфекция ВПЧ высокого онкогенного риска [21]. Следует отметить, что в странах, где наблюдается высокая распространенность РШМ, главное препятствие для раннего выявления этого заболевания заключается в отсутствии эффективных профилактических скрининговых программ.

Вакцины ВПЧ

Были проведены многочисленные исследования с целью выявления эффективности вакцин в предотвращении возникновения ВПЧ-инфекции и в конечном итоге развития РШМ. На сегодняшний день известны 2 типа таких вакцин: профилактическая и терапевтическая. Роль профилактических вакцин заключается в том, чтобы предотвратить инфицирование вирусной частицей. Такие вакцины содержат эпитопы нагивных белков и стимулируют продукцию антител иммунной системой организма. Антитела становятся медиаторами гуморального иммунного ответа с CD4+-клетками и гистосовместимым комплексом (МНС II). Примером профилактических вакцин служат вакцины VLP. При этом терапевтические вакцины нацелены на вирусинфицированные клетки у ВПЧ-позитивных женщин. Они являются эпитопами громадного большинства процессированных пептидов МНС, появляющихся в результате генерации цитотоксических лимфоцитов, которые направляют иммунитет через CD8+-клетки и МНС I. Примеры терапевтических вакцин включают пептидные вакцины и вакцины вирусных онкогенов E6 и E7. Однако эффективных терапевтических вакцин в настоящее время не существует.

Результаты последних клинических испытаний профилактических вакцин подтверждают возмож-

ность и необходимость их использования. Первое крупное рандомизированное исследование, проведенное двойным слепым методом Koutsky и соавт. [22], включало 2392 случайно подобранных женщин, которые получили 3 дозы плацебо или вакцину ВПЧ-16 L1 VLP. Далее образцы были получены со специфическими интервалами и анализировались на наличие ДНК ВПЧ 16. В среднем через 17,4 мес инфекция обнаруживалась в 3,8% случаев в группе плацебо, в то время как в 100% случаев в группе вакцинированных инфекции обнаружено не было. Аналогичное рандомизированное исследование с включением 1113 женщин показало, что бивалентная вакцина ВПЧ-16/18 в 91,6% предотвращает возникновение вирусной инфекции, а в отношении персистирующей вирусной инфекции эффективна в 100% [23].

Курение табака и РШМ: установление связи

Как известно, табакокурение оказывает пагубное воздействие на здоровье человека за счет содержащихся в табаке канцерогенов, которые не только обладают способностью свободно перемещаться в организме, но и еще могут накапливаться в эпителии шейки матки. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 1992 г. на 50 пациентках, показало, что никотин присутствует в слизистой шейки матки у 100% курящих женщин больных РШМ, а котинин – у 84% из них [24]. Полученные данные представляются ключевыми в определении взаимосвязи между табакокурением и РШМ. Как оказалось, связанные с курением специфические факторы могут повышать риск возникновения РШМ. Организация Международного сотрудничества по исследованию рака матки проанализировала результаты 23 эпидемиологических исследований с включением 13 541 случая [25] (табл. 2). Было установлено, что курящие пациентки имели самый высокий (1,6) относительный риск (ОР) развития РШМ по сравнению с теми, кто прекратил курение (ОР 1,12). Среди курящих более высокий ОР имели те, кто начал курить в молодом возрасте. Вместе с тем сама продолжительность курения существенной роли в этом процессе не играла. Таким образом, необходимо отметить, что курение табака – серьезный фактор риска РШМ.

РШМ представлен двумя гистологическими формами: плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Установлено, что табакокурение ассоциируется только с плоскоклеточной карциномой, которая составляет почти 90% всех случаев этой патологии. В связи с этим был проведен метаанализ, который позволил оценить ОР развития РШМ в различных состояниях. Риск был оценен с учетом возраста на момент диагностики заболевания, воз-

Таблица 2. Относительный риск развития РШМ для курящих

Параметр	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Статус курения (инвазивный рак)	1,46	0,92
Статус курения (in situ/CIN3)	1,83	0,81
Продолжительность курения		
< 10 лет	1,50	1,08
10–19 лет	1,53	0,73
≥ 20 лет	1,67	0,78
Количество выкуриваемых сигарет		
< 5/день	1,18	1,00
5–14/в день	1,54	0,74
15+/в день	1,98	0,97
Высокий риск ВПЧ-позитивных женщин (ВПЧ с ПЦР-подтверждением)	1,87	0,70
Высокий риск ВПЧ-позитивных (протестированных женщин)	1,95	1,06
Возраст начала курения		
≥ 20 лет	1,35	0,86
16–19 лет	1,66	0,93
< 16 лет	2,00	0,84

Примечание. ОР рассчитывался с учетом возраста на момент установления диагноза, числа половых партнеров, продолжительности использования оральных контрацептивов, возраста начала половой жизни, числа полных беременностей, количества выкуриваемых сигарет; с 95% доверительным интервалом. ПЦР- полимеразная цепная реакция.

растом начала половой жизни, числа половых партнеров, продолжительности использования оральных контрацептивов и количества беременностей и родов. Было обнаружено, что ОР появления плоскоклеточного инвазивного рака для продолжающих курить, куривших в прошлом и никогда не куривших пациенток составил соответственно 1,69; 1,17 и 1,00. ОР развития аденокарциномы шейки матки был несущественным и не менялся в зависимости от статуса курения. Для продолжающих курить интенсивность курения имела положительную корреляцию с относительным риском развития плоскоклеточной карциномы; ОР был наиболее высоким для женщин, которые курили более 15 сигарет в день. Риск развития плоскоклеточной карциномы для пациенток, куривших в прошлом, оказался несущественным. Не прослеживалось четкой связи между риском развития аденокарциномы и статусом курения. Подобные корреляции прослеживаются также между относительным уровнем риска развития РШМ и возрастом начала курения. Для продолжающих курить женщин, начавших курение в возрасте до 16 лет, был установлен наиболее высокий (2,41) риск развития плоскоклеточной карциномы по сравнению с теми, кто начал курить после 20-летнего возраста. Продолжительность

курения не оказывала существенного влияния на ОР при инвазивном раке и при CIN3. Среди продолжающих курить женщин, инфицированных онкогенными типами ВПЧ, ОР развития плоскоклеточной карциномы был наивысшим (2,09) и несущественным – для развития аденокарциномы.

В целом такой большой метаанализ демонстрирует, что продолжающие курить женщины подвергаются повышенному риску развития плоскоклеточной карциномы. Конечно, этот риск увеличивается под влиянием нескольких факторов. Однако необходимо подчеркнуть, что для развития РШМ табак не просто фактор риска – курение способствует также прогрессии, будучи вторичным промотором, препятствующим лечению рака.

Табаккурение и его влияние на прогрессию

Курение табака способно ускорить прогрессию РШМ у ВПЧ-позитивных женщин, у которых уже наблюдаются повреждения плоского эпителия. Исследование 100 бразильских женщин с аномальными PAP-мазками показало, что CIN2 и CIN3 в большинстве случаев ассоциировались с наличием у пациенток ВПЧ высокого онкогенного риска и курением [26]. Данный результат демонстрирует синергизм действия табака и ВПЧ-инфекции. Проведенное G.Y. Но и соавт. [27] исследование типа случай–контроль, включившее 258 женщин, выявило корреляцию между дисплазиями различных степеней (CIN2/CIN3 и CIN1) и количеством выкуриваемых в день сигарет. Установлено, что ОР развития CIN3 увеличивался на 1,49 у женщин, которые выкуривали менее 10 сигарет в день, и на 3,35 у женщин, куривших больше 10 сигарет в день, т.е. курение служит канцерогенным кофактором прогрессии. Для контроля K. McIntyre-Seltman и соавт. провели клиническое исследование 5060 женщин с аномальными PAP-мазками [28]. Авторы пришли к заключению, что курящие женщины с онкогенным типом ВПЧ и низкой степенью плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазией имеют ОР 3,2 для прогрессии заболевания и перехода в CIN3. Таким образом, все указывает на то, что после инфицирования подтипы ВПЧ могут и не выступать в роли решающего фактора, способствующего прогрессии. Здесь, скорее всего, на первый план выходит фактор курения, поскольку у курящих женщин, инфицированных ВПЧ, гистологические изменения эпителия шейки матки в сторону развития рака происходили намного быстрее, чем у некурящих. Поэтому, вполне вероятно, что курение ускоряет процесс канцерогенеза. Иначе говоря, прекращение курения имеет большое значение для предотвращения дальнейшей прогрессии заболевания. Согласно данным A. Szarewsky и соавт. с прекраще-

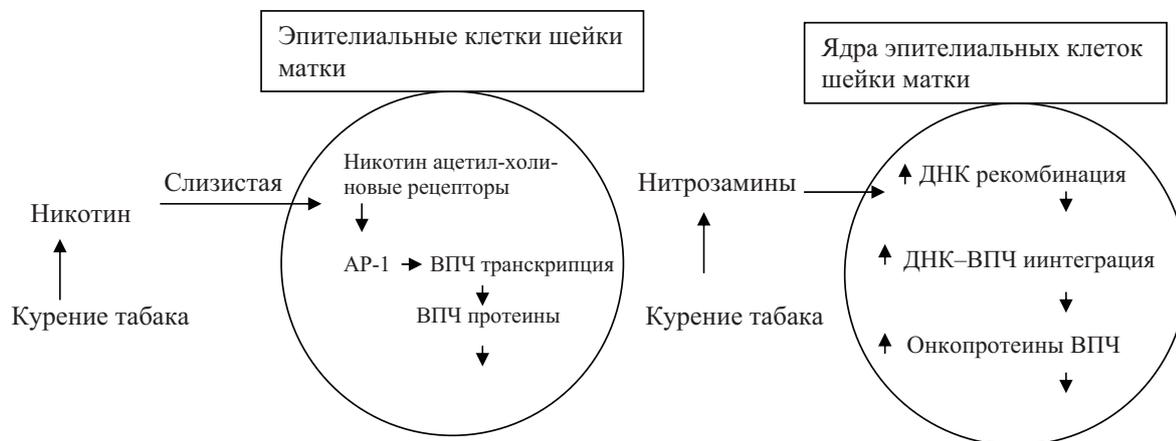
нием курения возможно уменьшение степени дисплазии [29].

Влияние табакокурения на эффективность и исход лечения РШМ

Существуют данные, которые показывают, что курение табака влияет на исход лечения РШМ, а отказ от курения во время лечения может почти удвоить шансы на выживание. В ходе одного из первых в этом направлении исследования типа случай–контроль с включением 1300 пациенток Н. Кисега и соавт. [30] показали, что у некурящих женщин с I и II стадиями РШМ 5-летняя выживаемость составила 63,4%, а для курящих – 53,9%. Среди некурящих женщин с III и IV стадиями заболевания 5-летняя выживаемость составила 33,9%, тогда как у курящих – только 20,3%. Однако в другом исследовании случай–контроль ($n=91$) существенного различия в 5-летней выживаемости у курящих и некурящих больных выявлено не было [31]. S.E. Waggoner и соавт. [32] проверили связь между курением сигарет и прогнозом заболевания при местнораспространенным РШМ у женщин, получавших химиолучевое лечение (лучевая терапия + цисплатин или 5-фторурацил). В этом проспективном исследовании пациенты с нелеченой ПВ, ППВ или IVA стадиями заболевания классифицировались по статусу курения, основанному на самооценке и на лабораторном определении котинина в моче. У курящих стандартизованный показатель риска для выживания без прогрессии рассчитывался по самооценке и оказался равен 1,35. У курящих, статус курения которых оценивался по уровню котинина в моче, соответствующий показатель ОР составил 1,34. Скорректированная выживаемость в целом составила 1,51 и 1,57 соответственно. Как показал анализ по Каплану–Майеру, у некурящих пациенток выживаемость в среднем пролонгируется на 15 мес по сравнению с курящими по самооценке и на 20 мес по сравнению с курящими с лабораторно подтвержденными данными. Стандартизованный показатель составил 1,57, при $p=0,04$. Учитывая распространенность курения во всем мире, авторы пришли к заключению, что склонность женского населения к курению в целом предсказывает плохую выживаемость пациенток с местнораспространенным РШМ, прошедших химиолучевое лечение.

Возможные механизмы плохой выживаемости курящих

Многие химические элементы, присутствующие в табаке, могут также быть найдены и в цервикальной слизи пораженных РШМ курящих. Проведенные исследования указывают на то, что интенсивность и продолжительность курения провоцируют прогрес-



Гипотетический механизм канцерогенного влияния на шейку матки

сию от легкой степени CIN к тяжелой (CIN3) и далее к инвазивному раку. Несмотря на то что этот механизм трансформации остается до конца не изучен, в мире существует множество гипотез, объясняющих ассоциацию между курением и РШМ. Одна из них объясняет снижение иммунитета следствием курения. У курильщиц может наблюдаться как снижение уровня натуральных киллерных клеток, так и клеточно-опосредованного иммунитета, что часто приводит к опухолевой прогрессии. Другое объяснение основано на роли оксигенации. У курильщиц ослаблена доставка кислорода в результате вазоконстрикции и/или повышения уровня карбоксигемоглобина, что приводит к локальной гипоксии. Снижение уровня оксигенации в этом случае может быть причиной резистентности к радиотерапии, которую считают одним из основных видов лечения в большинстве случаев РШМ. Остальные гипотезы базируются на повреждении ДНК, активизации путей лекарственной устойчивости и их вкладе в увеличение радиорезистентности (см. рис). Подобные объяснения основаны на предположении, что курение способствует взаимодействию между вирусом и хозяином, поскольку известно, что никотин проникает в слизистую оболочку шейки матки, а эпителиальные клетки экспрессируют никотин-ацетилхолиновые рецепторы. Предполагают, что никотин оказывает стимулирующее воздействие на никотиновые рецепторы, которые, в свою очередь, дерегулируют транскрипционный фактор AP-1. Дерегуляция индуцирует онкогенную экспрессию ВПЧ. Экспрессия онкопротеинов инициирует малигнизацию посредством интерференции регуляторного цикла клетки хозяина. Существуют гипотезы, утверждающие, что определенные канцерогены табачного дыма, такие как нитрозамины, повышают рекомбинацию ДНК в ядрах эпителиальных клеток шейки матки. По существу это интеграция собственной ДНК ВПЧ в хромосому человека, в результате которой увеличивается продукция онкопротеинов.

Другие виды экспозиции табачного дыма

Как выяснилось, пассивное курение также может привести к интраэпителиальным повреждениям у ВПЧ-положительных женщин. Установлено, что курение мужей служит фактором, на 30% повышающим риск развития инвазивного РШМ [33]. Анализ уровня неметаболизированного котинина и никотина в слизи шейки матки женщин, подверженных пассивному курению, превысил уровень содержания этих веществ в крови [34, 35]. Кроме того, некоторые исследования показали, что канцерогены могут быть переданы женщине непосредственно через семенную жидкость ее курящим половым партнером, что также играет роль в патогенезе РШМ [36].

Заключение

Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации. Однако, несмотря на высокую эффективность этого метода, пройдет еще немало времени, прежде чем вакцинацией может быть охвачена желаемая часть населения. Поэтому наряду с биотерапией РШМ необходимо развивать другие направления профилактики.

На сегодняшний день уже доказано, что присутствие табачных канцерогенов в слизистой оболочке шейки матки способствует экспрессии онкогенных вирусов, тем самым увеличивая вероятность перехода легкой степени CIN в тяжелую и далее в инвазивный рак. Подобный процесс наиболее бурно протекает у интенсивно и длительно курящих женщин. Однако он может иметь место и при пассивном курении. Аналогичная закономерность была установлена в отношении пассивного курения и рака легкого. Таким образом, в профилактике РШМ большое значение имеет пропаганда против курения как для мужчин, так и для женщин.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893–917.
2. Aleksandrova I.N., Lyshchev A.A., Safronnikova N.R. et al. Papillomavirus infection in healthy women from St.Petersburg. *Vopr Onkol* 2000; 46(2):175–9.
3. Belinson J., Qiao Y.L., Pretorius R. et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83 (2):439–44. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2002 ;84 (2):355.
4. Blumenthal P.D., Gaffikin L., Chirenje Z.M. et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72 (1):47–53.
5. Clavel C., Masure M., Bory J.P. et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616–23.
6. Lazcano-Ponce E., Herrero R., Muñoz N. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001 ;91(3):412–20.
7. Matos E., Loria D., Amestoy G.M. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transmis Dis* 2003;30(8):593–9.
8. Sellors J.W., Maony J.B., Kaczorowski J. et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163 (5):503–8.
9. Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127 (8):930–4.
10. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35 (suppl 2):210–24.
11. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348 (6):518–27.
12. Clifford G.M., Smith J.S., Aguado T., Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89(1):101–5.
13. Jansen K.U., Shaw A.R. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319–31.
14. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88 (1):63–73.
15. Wålboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189 (1):1–3.
16. Baay M.F., Verhoeven V., Avonts D., Vermorken J.B. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health*.2004;1(3):145–9.
17. Castle P.E., Wacholder S., Lorincz A.T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94 (18):1406–14.
18. Goodman A., Wilbur D.C. Case 32–2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med.* 2003;349 (16):1555–64.
19. Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M. et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102 (5):519–25.
20. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338 (7):423–8.
21. Nobbenhuis M.A., Helmerhorst T.J., van den Brule A.J. et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001 ;358 (9295):1782–3.
22. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645–51.
23. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004 ;364(9447):1757–65.
24. McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118(6):1481–95.
26. Roteli-Martins C.M., Panetta K., Alves Vam Siqueira S.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
27. Ho G.Y., Kadish A.S., Burk R.D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1998 ;78(3):281–5.
28. McIntyre-Seltman K., Castle P.E., Guido R. et al. ALTS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1165–70.
29. Szarewski A., Jarvis M.J., Sasieni P. et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet*.1996 ;348 (9028):682–3.
30. Kucera H., Enzelsberger H., Eppel W., Wèghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1987 ;60(1):1–4.
31. Fyles A., Vòduc D., Syed A. et al. The effect of smoking on tumour oxygenation and treatment outcome in cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(6):442–6.
32. Wågner S.E., Darcy K.M., Fuhrman B. et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. In press 2006.
33. Coker A.L., Bond S.M., Williams A. et al. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002;26(2):121–8.
34. Hellberg D., Nilsson S., Haley N.J. et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:910–3.
35. Jones C.J., Schiffman M.H., Kurman R. et al. Elevated nicotine levels in cervical lavages from passive smokers. *Am J Public Health* 1991;81:378–9.
36. Kulikauskas V., Blaustein D., Ablin R.J. Cigarette smoking and its possible effects on sperm. *Fertil Steril* 1985;44:526–8.