

## Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ)

М.К. Ибрагимова, Е.В. Кокорина, М.М. Цыганов, О.Н. Чуруксаева, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;  
Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Марина Константиновна Ибрагимова imk1805@yandex.ru

Важнейшая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в возникновении и развитии цервикального рака неоспорима. Более 90 % случаев верифицированного рака шейки матки являются ВПЧ-положительными. Уровень инфицированности данным вирусом превосходит уровень инфицированности гонококками, хламидиями и дрожжевой инфекцией. В настоящее время одним из самых обсуждаемых вопросов является возможность ассоциации ВПЧ с риском развития злокачественных новообразований при локализации в органах, анатомически близко расположенных к шейке матки. Одной из таких локализаций является тело матки. Известно, что в основе рака эндометрия лежит его выраженная гормонозависимость. Тем не менее в канцерогенез новообразований эндометрия вовлечено множество факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения, а также факторы риска, к которым относятся алиментарные, гормональные, наследственные причины. При этом спорным вопросом является причастность к развитию данного типа рака инфицированности ВПЧ. Данные по наличию ВПЧ при раке эндометрия крайне противоречивы: исследователи заявляют как о полном отсутствии влияния вируса на развитие данного типа рака, так и об обнаружении ВПЧ в 60–80 % случаев опухолей. В связи с этим возникает необходимость систематизировать имеющиеся на настоящее время результаты исследований относительно данного вопроса и провести метаанализ ассоциации инфицированности ВПЧ с риском развития рака эндометрия.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, метаанализ, рак эндометрия

**Для цитирования:** Ибрагимова М.К., Кокорина Е.В., Цыганов М.М. и др. Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):91–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99



### Human papillomavirus and endometrial cancer (review of literature and meta-analysis)

M.K. Ibragimova, E.V. Kokorina, M.M. Tsyganov, O.N. Churuxsaeva, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;  
5 Kooperativnyy St., Tomsk 634009, Russia

The important role of human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk in the emergence and development of cervical cancer is undeniable. Approximately 90 % of cases of verified cervical cancer are HPV positive. The level of infection with this virus exceeds that of gonococci, chlamydia and yeast infections. Currently, one of the most discussed issues is the possibility of the association of HPV with the risk of developing malignant neoplasms when localized in organs that are anatomically close to the cervix. One of these localizations is the body of the uterus. It is known that endometrial cancer is based on its pronounced hormone dependence. Nevertheless, many factors are involved in the carcinogenesis of endometrial neoplasms, including genetic and epigenetic disorders, as well as risk factors, which include alimentary, hormonal, hereditary causes. At the same time, a controversial issue is the involvement of HPV in the development of this type of cancer. The data on the presence of HPV in endometrial cancer are extremely contradictory: the researchers claim both the complete absence of the effect of the virus on the development of this type of cancer, and the detection of HPV in 60–80 % of cases of tumors. In this regard, it becomes necessary to systematize the currently available research results on this issue and to conduct a meta-analysis of the association of HPV infection with the risk of endometrial cancer.

**Key words:** human papillomavirus, meta-analysis, endometrial cancer

**For citation:** Ibragimova M.K., Kokorina E.V., Tsyganov M.M. et al. Human papillomavirus and endometrial cancer (review of literature and meta-analysis). Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(4):91–9. (In Russ.).

### Эпидемиология и этиология рака эндометрия

Рак эндометрия является одним из наиболее часто встречающихся гинекологических раков: в развитых странах он находится на 5-м месте в структуре онкологичес-

ких заболеваний женского населения, и, согласно прогнозам, в будущем десятилетие ожидается прирост заболеваемости данной онкологической патологией. Наибольший прирост заболеваемости отмечается

в возрастной группе молодых женщин. Высокие показатели заболеваемости наблюдаются в Северной Америке, Восточной и Северной Европе, самые низкие — в странах с низким уровнем дохода, таких как Индия и страны Южной Африки, что связывают с низким уровнем диагностики. В некоторых странах Европы, таких как Франция, Нидерланды, Дания, Норвегия и Чехия, наблюдается снижение заболеваемости у женщин моложе 50 лет. Повышение риска развития рака эндометрия отмечается в странах Азии [1].

Известно, что в канцерогенез новообразований эндометрия вовлечено множество факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения, а также факторы риска, к которым относятся алиментарные, гормональные, наследственные причины [2].

В большинстве случаев рак эндометрия является уделом женщин постменопаузального возраста, тем не менее доля женщин репродуктивного и пременопаузального возраста составляет 40 % от общего числа больных. Большая часть случаев диагностируются на ранних стадиях (I–II), благодаря чему 5- и 10-летняя выживаемость составляет 95 и 77 % соответственно. Необходимо отметить, что такие показатели выживаемости являются самыми высокими среди онкогинекологических заболеваний. При диагностике на поздней стадии (IV) 5-летняя выживаемость составляет лишь около 14 % [3]. Ранняя диагностика связана, прежде всего, с наличием частого и выраженного симптома рака эндометрия — аномального маточного кровотечения, присутствующего более чем в 90 % случаев, что увеличивает онконастороженность и заставляет женщин проходить всестороннее онкогинекологическое обследование [4].

Различают 2 патогенетических варианта развития рака эндометрия: к 1-му типу относятся высоко- и умереннодифференцированные эндометриоидные опухоли, на их долю приходится 80–90 % случаев; при 2-м варианте развиваются либо низкодифференцированные эндометриоидные опухоли, либо неэндометриоидные опухоли, отличающиеся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Рак эндометрия 1-го патогенетического варианта является эстрогензависимым, и его развитие тесно связано с факторами, приводящими к избыточной экспрессии эстрогенов на фоне дефицита прогестерона. К таким факторам относятся метаболический синдром, диабет, синдром поликистозных яичников, прием препаратов, содержащих эстроген и не содержащих прогестерон, прием препаратов, содержащих тамоксифен (применяются для лечения рака молочной железы), раннее менархе и поздняя менопауза, а также генетические факторы [5]. Семейный анамнез рака эндометрия увеличивает риск его развития в 2–3 раза. Также одним из важных генетических факторов риска является наличие синдрома Линча, характеризующегося мутациями в генах,

составляющих систему репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Важно отметить, что порядка 5 % больных раком эндометрия являются носительницами данного синдрома [6]. Также повышенный риск развития рака эндометрия имеют женщины с синдромом Каудена, при котором возникает мутация в гене *PTEN*, продукт экспрессии которого является супрессором опухолевого роста [7]. Раку эндометрия 1-го типа, как правило, предшествует атипичная гиперплазия или эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия. Около 1/3 данных патологий перерождаются в опухолевые в течение 1 года. Предполагается, что мутации генов *PTEN*, *PIK3CA*, *PAX2* и *KRAS* являются ранними событиями канцерогенеза эндометрия 1-го типа [8]. Рак 2-го типа является эстрогеннезависимым, возникает из атрофического эндометрия, обнаруживается в более старшем возрасте и имеет худший прогноз по сравнению с опухолями эндометриоидного типа [5]. Опухоли данного типа часто связаны с мутацией гена *TP53*, так, например, для серозного рака эндометрия частота данной мутации составляет до 90 % [9]. Также имеются данные о том, что мутации в гене *BRCA1* повышают риск развития серозного рака эндометрия на 3 % [3].

#### Рак эндометрия и вирус папилломы человека

Анатомическая близость к шейке матки делает актуальным изучение роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака эндометрия, поскольку в настоящее время данный вирус признается основным этиологическим фактором развития рака шейки матки [10]. Кроме того, имеются данные о том, что ВПЧ-инфекция способствует повышению уровня эстрогенов [11–13] и может таким образом являться кофактором в развитии рака эндометрия 1-го типа.

Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы в основном в эстрогенчувствительных зонах. Эстрадиол, один из наиболее активных женских половых гормонов, обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Ферментативная система цитохромов P-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в 2 основных метаболита: 16 $\alpha$ -гидроксистерон (16 $\alpha$ -ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН). Первый из них относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный эффект, приводящий к нежелательным последствиям. Второй метаболит (2-ОН) обладает умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16 $\alpha$ -ОН, сравнимый с аналогичным в клетках рака молочной железы. Важно отметить, что в норме

эпителиальные клетки матки не способны обеспечить превращение эстрадиола в  $16\alpha$ -ОН. Следовательно, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Таким образом, для формирования необратимой неоплазии необходимы активная экспрессия генов *E6* и *E7* вируса, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в  $16\alpha$ -ОН, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения. Иными словами, инфицирование клетки ВПЧ приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественного синтеза  $16\alpha$ -ОН. Это соединение, как уже упоминалось, обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные благоприятные условия для злокачественного перерождения клетки, содержащей ВПЧ. Кроме того,  $16\alpha$ -ОН способен образовывать необратимые комплексы с эстрадиоловым рецептором и вызывать пролонгированные эффекты. С учетом того, что ген *E7* имеет эстрадиолзависимый характер экспрессии, образующийся стабильный комплекс эстрадиоловый рецептор –  $16\alpha$ -ОН (*ER16 $\alpha$* ) взаимодействует с регуля-

торной областью гена *E7*, вызывая усиление его экспрессии. Таким образом, вирус, стимулируя преимущественное образование  $16\alpha$ -ОН, обеспечивает высокий устойчивый синтез вирусного онкобелка *E7*, отвечающего как за малигнизацию, так и за подавление системы иммунологического надзора, обеспечивая тем самым благоприятные условия для роста злокачественных клеток. Предполагается, что в отношении рака эндометрия при условии инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска может быть рассмотрена теория «генотоксического» эстрогениндуцированного канцерогенеза [14].

Первые сообщения о присутствии ВПЧ в опухолевой ткани эндометрия относятся к 1990 годам: встречаемость вируса варьирует от 1,6 % [15] до 61,1 % [16], а некоторые исследования этого времени показывают полное отсутствие вируса [17–19].

В настоящей работе для проведения метаанализа приводятся данные литературы за последние 20 лет (см. таблицу), поскольку используются более чувствительные методы и более широкий спектр генотипов ВПЧ (12 генотипов). Хронология табличных данных соблюдена по годам.

Распространенность вируса папилломы человека при раке эндометрия  
Prevalence of human papillomavirus in endometrial cancer

Исследование Study	Метод Method	Материал Material	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Случай Case		Контроль Control	
				Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)
A. Semczuk et al., 2000 [20]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	54	13 (24,1)	—	—
S.M. Ip et al., 2002 [21]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 38, 40, 42, 45, 51, 55, 57, 59	55	5 (9,1)	5	0
M.K. Plunkett et al., 2003 [22]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18, 31, 33, 35, 45, 58	50	1 (2,0)	—	—
H.J. Yang et al., 2003 [23]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	46	7 (15,2)	—	—
T.W. Park et al., 2004 [24]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	10	0	—	—
K. Chinen et al., 2004 [25]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58	20	0	8	0
A. Gingelmaier et al., 2007 [26]	ИГХ IHC	Ткань Tissue	18	8	7 (87,5)	—	—
Л.А. Ашрафян и соавт., 2007 [27] L.A. Ashrafyan et al., 2007 [27]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 59, 83	60	7 (11,7)	30	4 (13,3)
A. Giatromanolaki et al., 2007 [28]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	25	11 (44,0)	—	—
E.N. Fedrizzi et al., 2009 [29]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	50	4 (8,0)	50	5 (10,0)

Окончание таблицы  
The end of table

Исследование Study	Метод Method	Материал Material	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Случай Case		Контроль Control	
				Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)	Всего, <i>n</i> Total, <i>n</i>	ВПЧ+, <i>n</i> (%) HPV+, <i>n</i> (%)
P.E. Castle et al., 2010 [30]	Hybrid Capture 2	Ткань Tissue	16, 18	57	3 (5,3)	—	—
Н.А. Бабаева и соавт., 2013 [31] N.A. Babaeva et al., 2013 [31]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18, 54, 51	60	7 (11,7)	40	4 (10,0)
N. Karadayi et al., 2013 [32]	CISH, ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	60	0	56	0
M.W. Jones et al., 2013 [33]	FISH	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52	39	0	—	—
Л.А. Ашрафян и соавт., 2015 [34] L.A. Ashrafyan et al., 2015 [34]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 42, 43, 44, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	68	8 (11,8)	52	5 (9,6)
A. Zaidan Hassan et al., 2016 [35]	CISH	Ткань Tissue	16, 18	30	19 (63,3)	20	5 (25,0)
Т.А. Зыкова и соавт., 2018 [36] T.A. Zyкова et al., 2018 [36]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	57	31 (54,4)	—	—
М.А. Abu-Lubad et al., 2020 [37]	ПЦР PCR	Ткань Tissue	16, 18	36	5 (13,9)	36	3 (8,3)
<b>Всего Total</b>				<b>785</b>	<b>128 (16,3)</b>	<b>297</b>	<b>26 (8,8)</b>

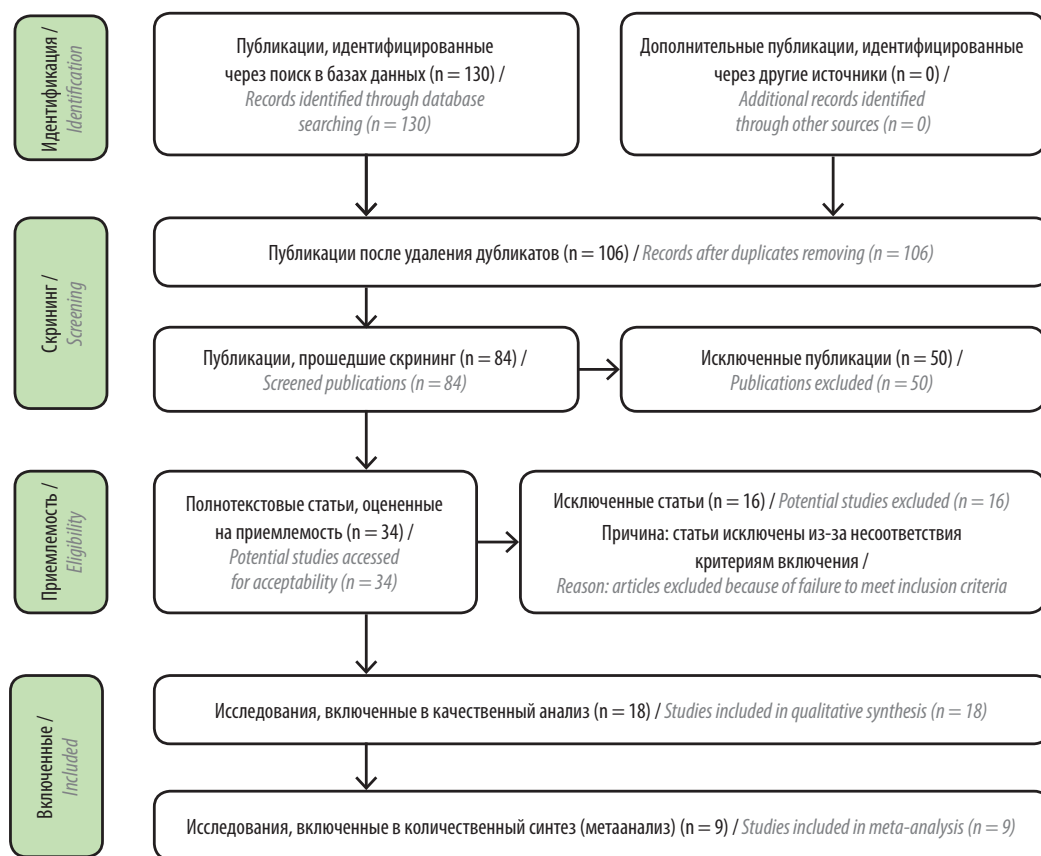
**Примечание.** ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ИГХ — иммуногистохимический анализ; CISH — хромогенная гибридизация *in situ*; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*. Серым цветом отмечены исследования, вошедшие в метаанализ.

**Note.** HPV — human papillomavirus; PCR — polymerase chain reaction; IHC — immunohistochemical analysis; CISH — chromogenic *in situ* hybridization; FISH — fluorescence *in situ* hybridization. Studies that were included in the meta-analysis marked in gray color.

Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) [38, 39]. Для проведения метаанализа в обязательном порядке учитывались исследования типа «случай — контроль», когда материалом служили образцы опухолевой (случай) и нормальной ткани (контроль), основным методом являлась полимеразная цепная реакция. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ представлена на рис. 1.

Всего в обзор вошло 18 исследований. По результатам всех исследований распространенность ВПЧ при раке эндометрия в среднем составила 16,3 %, варьируя от 0 до 87,5 %; в образцах нормальной ткани яичника вирус встречается в среднем в 8,8 % случаев (от 0 до 25 %). Наиболее распространенными генотипами ВПЧ оказались 16-й и 18-й.

Стоит отметить работу М. Hisada и соавт. [40], в которой было проведено определение наличия антител к ВПЧ 16-го генотипа в сыворотке крови 39 пациенток с раком эндометрия. В результате исследования у 11 (29 %) пациенток были обнаружены антитела к ВПЧ 16-го генотипа, связь с раком эндометрия при этом установлена не была (отношение шансов 1,6; 95 % доверительный интервал 0,6 ± 3,8). Стоит обратить внимание на исследование Н.Я. Yang и соавт. [23], в котором определяется не только качественное наличие ДНК ВПЧ, но и количественное, а также проведена оценка физического статуса. Частота обнаружения ВПЧ в опухолевых образцах составила 15,2 % (7 из 46), при этом во всех образцах был обнаружен 16-й генотип. Уровень вирусной нагрузки оказался клинически малозначимым: в 6 образцах из 7 (85,7 %) вирус находился в эписомальной форме, и только в 1 случае из 7 (14,3 %) в



**Рис. 1.** Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ, составленная с учетом требований PRISMA  
**Fig. 1.** Flow chart of research search and analysis for inclusion in the meta-analysis, compiled with the requirements of PRISMA in mind

была обнаружена интеграция вируса в геном клетки-хозяина.

Другим интересным исследованием является работа Т.А. Зыковой и соавт. [36], в которой была проанализирована связь ВПЧ-инфекции с клинико-морфологическими параметрами опухоли. Была установлена связь ВПЧ-инфекции с гистологическим типом опухоли (плоскоклеточные карциномы чаще были ВПЧ-положительными) и степенью дифференцировки (с увеличением степени дифференцировки уменьшалась встречаемость ВПЧ). Связи ВПЧ-инфекции с возрастом и метастазированием установлено не было, в отношении степени заболевания были получены противоречивые результаты. Необходимо обратить внимание на статью T. Dargé и соавт. [41], в которой авторы описывают случай опухоли крайне редкой локализации, сочетанной с ВПЧ-инфекцией. У 28-летней пациентки была диагностирована первичная плоскоклеточная карцинома эндометрия (primary squamous cell carcinoma), встречающаяся менее чем в 1 % случаев. Гибридизация *in situ* продемонстрировала наличие ВПЧ 16-го и 18-го генотипа. Примечательно, что ранее при данной разновидности опухоли было отмечено наличие ВПЧ 31-го генотипа [42] и 16-го генотипа [43].

В метаанализ из 18 исследований вошли 9 (отмечены в таблице серым цветом), которые были проведены по типу «случай – контроль». Метаанализ был выполнен при помощи программы Meta-Essentials 1.5. Результат метаанализа 9 исследований представлен на рис. 2.

Анализ данных по распространенности ВПЧ, согласно результатам исследований, вошедших в представленный метаанализ, показал, что ВПЧ встречается при раке эндометрия в 12,5 % случаев, а в образцах контрольной группы вирус детектировали в 8,8 % случаев. При этом суммарное отношение шансов риска развития рака эндометрия при ВПЧ-инфекции составило 1,07 (95 % доверительный интервал 0,48–2,38), иначе говоря, связи не обнаружено. Показатель гетерогенности выборки  $I^2 = 52,73 \%$ , Cochrane Q-test составил  $p = 0,031$  при необходимом уровне  $p < 0,1$ , поэтому была использована Random-модель. Воронкообразный график не показывает значимую асимметрию (см. рис. 2), и тест Бетта показал, что в этом метаанализе не было значимой систематической ошибки публикаций ( $p = 0,297$ ). Однако результат теста Эггера не был значимым ( $p = 0,954$ ).



Исследование Study	Отношение шансов Odds ratio	Нижняя граница дове- рительного интервала Confidence interval lower limit	Верхняя граница дове- рительного интервала Confidence interval upper limit	Вес, % Weight, %
S.M. Ip и соавт., 2002, Китай [21] S.M. Ip et al., 2002, China [21]	0,83	0,04	18,33	5,22
Л.А. Ашрафян, 2007, Россия [27] L.A. Ashrafyan, 2007, Russia [27]	1,16	0,31	4,42	14,20
E.N. Fedrizzi и соавт., 2009, Бразилия [29] E.N. Fedrizzi et al., 2009, Brasil [29]	1,28	0,32	5,15	13,67
Н.А. Бабаева и др., 2013, Россия [31] N.A. Babaeva et al., 2013, Russia [31]	0,84	0,23	3,13	14,33
N. Karadayi и соавт., 2013, Турция [32] N. Karadayi et al., 2013, Turkey [32]	1,07	0,02	57,22	3,39
Л.А. Ашрафян и соавт., 2015, Россия [34] L.A. Ashrafyan et al., 2015, Russia [34]	0,80	0,24	2,63	15,39
A. Zaidan Hassan и соавт., 2016, Ирак [35] A. Zaidan Hassan et al., 2016, Iraq [35]	0,19	0,05	0,70	14,72
М.А. Abu-Lubad и соавт., 2020, Иордания [37] M.A. Abu-Lubad, 2020, Jordan [37]	6,20	1,95	19,74	15,78
K. Chinen и соавт., 2004, Япония [25] K. Chinen et al., 2004, Japan [25]	2,41	0,04	158,94	–
<b>Всего Total</b>	<b>1,07</b>	<b>0,48</b>	<b>2,38</b>	<b>–</b>

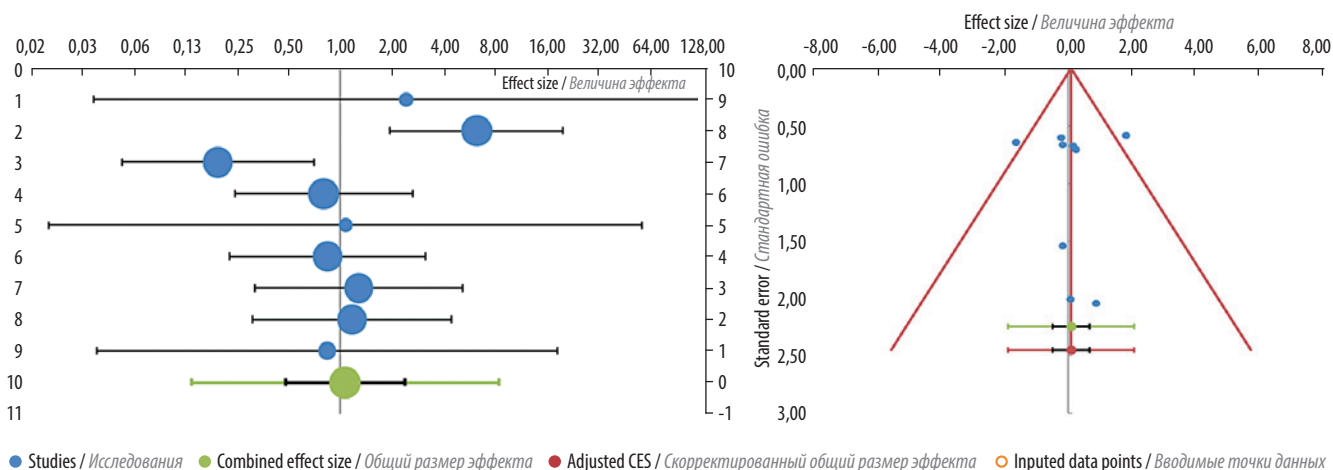


Рис. 2. Результаты метаанализа связи инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, с риском развития рака эндометрия

Fig. 2. Results of the meta-analysis assessing the correlation between infections caused by human papilloma virus and risk of endometrial cancer

### Обсуждение

Вовлечение ВПЧ-инфекции в патогенез карциномы эндометрия является дискуссионным. Существующие исследования рака эндометрия связывают эстрогенное гормональное действие с его патогенезом, за исключением молодых пациенток, у которых это гормональное действие не должно присутствовать, однако другие факторы, такие как ВПЧ, игнорируются [29]. При этом показано,

что ВПЧ детектируется при злокачественных поражениях верхних отделов половых путей, однако последствия инфицирования неизвестны [21]. По-прежнему нет ответа на вопрос, может ли инфицирование ВПЧ привести к возникновению морфологических изменений в эпителии железистого типа эндометрия, поскольку койлоцитоподобные изменения были зарегистрированы только в плоскоклеточном компоненте некоторых аденокарцином

эндометрия. При этом ВПЧ считается не только инфекционным агентом, но также может стимулировать возникновение плоскоклеточной метаплазии в эндометрии [44]. Обнаружение ВПЧ-инфекции в случаях карциномы эндометрия может дать представление о ее причастности к патогенезу карциномы эндометрия, а ее обнаружение в контрольных образцах может обеспечить прогноз относительно риска развития рака эндометрия. Согласно данным метаанализа, ДНК ВПЧ детектируется в 12,5 % случаев рака эндометрия и в 8,8 % случаев в нормальной ткани эндометрия. Исследования предыдущих лет показали более высокие уровни инфицированности — до 87,5 % [26, 28, 35, 36]. Напротив, другие исследователи показали отсутствие связи между ВПЧ и карциномой эндометрия [24, 32, 33].

Нами определено, что ВПЧ идентифицируется почти в равной степени как среди больных с диагнозом рака эндометрия, так и среди пациенток контрольной группы, что не показывает отсутствие связи наличия ВПЧ с риском возникновения рака эндометрия. Это достаточно необычный результат, учитывая анатомическую близость с шейкой матки, для которой такая связь четко установлена. Одним из возможных объяснений этому может быть тот факт, что в период активной половой жизни, когда наиболее вероятен риск заражения ВПЧ, длительная персистенция вируса в эндометрии прерывается менструациями, в период которых эндометрий значительно утолщается, становится более богатым железами и обильнее кровоснабжается в последней фазе менструального цикла, и, если не происходит имплантации эмбриона, большая часть эндометрия (функциональная) отпадает и удаляется из матки во время менструации. Более глубокий слой эндометрия принимает участие в восстановлении слизистой оболочки матки после отторжения поверхностного слоя [45]. Можно предположить, что именно с этим связаны низкая степень персистенции ВПЧ при раке эндометрия и отсутствие связи наличия вируса с риском возникновения данного типа рака.

По этой причине также важно отметить, что поиск прогностических биомаркеров при раке эндометрия актуален на сегодняшний день. Так, в 2020 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ, в котором собраны все белковые биомаркеры, связанные с клиническими и прогностическими факторами, возникновением рецидива и показателями выживаемости при раке эндометрия. Соответствующие исследования были выявлены путем поиска в базе данных PubMed за период с 1991 по 2020 г. Всего в анализ вошло 398 исследований, в которых было собрано 255 белков, связанных с прогнозом рака эндометрия. Было определено, что белки MUC16, ESR1, PGR, TP53, WFDC2, MKI67, ERBB2, L1CAM, CDH1, PTEN и MMR являются наиболее подтвержденными прогностическими биомаркерами. На основе метаанализа было продемонстрировано, что ESR1, TP53 и WFDC2 показали потенциальную полезность для прогнозирования общей выживаемости при раке эндометрия [46].

### Заключение

В качестве заключения важным будет отметить, что данный метаанализ не обнаружил ассоциацию ВПЧ-инфекции с риском развития рака эндометрия. Тем не менее увеличение частоты развития рака эндометрия в молодом возрасте, высокая инфицированность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди населения, механизм вирусного канцерогенеза дают почву для будущих исследований и анализа. Необходимо отдельно рассмотреть пациенток в постменопаузе, когда персистенция вируса в эндометрии не прерывается менструациями. Кроме того, для дальнейшего выяснения связи ВПЧ высокого канцерогенного риска с риском развития рака эндометрия, его влияния на прогноз заболевания необходимы исследования, основанные на типировании ВПЧ высокого канцерогенного риска, и исследование таких вирусологических показателей, как вирусная нагрузка и физический статус вируса.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *JNCI* 2018;110(4):354–61. DOI: 10.1093/jnci/djx214.
2. Абузарова Г.Р., Алентов И.И., Анпилов С.В. и др. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. [Abuzarova G.R., Alentov I.I., Anpilov S.V. et al. *Oncogynecology: national leadership*. Eds.: A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Styliidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 384 p. (In Russ.).] DOI: 10.33029/9704-5329-2-ONR-2019-1-384.
3. Gentry-Maharaj A., Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:79–97. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006.
4. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A. et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med* 2018;178(9):1210–22. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2820.
5. Urlick M.E., Bell D.W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer* 2019;19(9):510–21. DOI: 10.1038/s41568-019-0177-x.
6. Johnatty S.E., Tan Y.Y., Buchanan D.D. et al. Family history of cancer predicts endometrial cancer risk independently of Lynch syndrome: implications for genetic counselling. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):381–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.011.
7. Mester J., Eng C. Cowden syndrome: Recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol*

- 2015;111(1):125–30.  
DOI: 10.1002/jso.23735.
8. Costas L., Frias-Gomez J., Guardiola M. et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2019;145(12):3194–206.  
DOI: 10.1002/ijc.32514.
  9. O'Hara A.J., Bell D.W. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genom Genet* 2012;2012(2):33.  
DOI: 10.2147/AGG.S28953.
  10. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Exp Op Pharmacother* 2011;12(14):2189–204.  
DOI: 10.1517/14656566.2011.596527.
  11. Salazar E., Mercado E., Sojo I. et al. Relationship between estradiol 16 $\alpha$ -hydroxylation and human papillomavirus infection in cervical cell transformation. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(5):335–40.
  12. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C. et al. Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2011;20(12):2532–40.  
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0753.
  13. Spurgeon M.E., den Boon J.A., Horswill M. et al. Human papillomavirus oncogenes reprogram the cervical cancer microenvironment independently of and synergistically with estrogen. *Proc Nat Acad Sci* 2017;114(43):E9076–E9085.  
DOI: 10.1073/pnas.1712018114.
  14. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во «Дмитрий Графический Групп», 2008. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Tumors of the reproductive organs (etiology and pathogenesis). Moscow: Publishing house Dimitryd Graphic Group, 2008. 216 p. (In Russ.)].
  15. Anwar K., Nakakuki K., Imai H. et al. Infection of human papillomavirus (HPV) and p53 over-expression in human female genital tract carcinoma. *J Pakistan Med Assoc* 1996;46:220–4.
  16. Lai C.H., Wang C.Y., Lin C.Y. et al. Detection of human papillomavirus RNA in ovarian and endometrial carcinomas by reverse transcription/polymerase chain reaction. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38(4):276–80.  
DOI: 10.1159/000292496.
  17. Bergeron C., Shah K., Daniel R. et al. Search for human papillomaviruses in normal, hyperplastic, and neoplastic endometria. *Obstet Gynecol* 1988;72(3Pt 1):383–7.
  18. Mackenzie S.L., Gillespie M.T., Scurry J.P. et al. Parathyroid hormone-related protein and human papillomavirus in gynecological tumors. *Int J Cancer* 1994;56(3):324–30.  
DOI: 10.1002/ijc.2910560305.
  19. Hachisuga T., Matsuo N., Iwasaka T. et al. Human papillomavirus and p53 overexpression in carcinomas of the uterine cervix, lower uterine segment and endometrium. *Pathology* 1996;28(1):28–31.  
DOI: 10.1080/00313029600169463.
  20. Semczuk A., Stenzel A., Baranowski W. et al. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 in human neoplastic endometrium: lack of correlation with established prognostic factors. *Oncol Rep* 2000;7(4):905–15.  
DOI: 10.3892/or.7.4.905.
  21. Ip S., Wong L.C., Xu C.M. et al. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. *Gynecol Oncol* 2002;87(1):104–11.  
DOI: 10.1006/gyno.2002.6784.
  22. Plunkett M.K., Brestovac B., Thompson J. et al. The value of HPV DNA typing in the distinction between adenocarcinoma of endocervical and endometrial origin. *Pathology* 2003;35(5):397–401.  
DOI: 10.1080/00313020310001602611.
  23. Yang H.J., Liu V.W.S., Tsang P.C.K. et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. *Tumor Biology* 2003;24(6):310–316.  
DOI: 10.1159/000076463.
  24. Park T.W., Zivanovic O., Theuerkauf I. et al. The diagnostic utility of human papillomavirus-testing in combination with immunohistochemistry in advanced gynaecologic pelvic tumours: a new diagnostic approach. *Int J Oncol* 2004;24(4):829–36.
  25. Chinen K., Kamiyama K., Kinjo T. et al. Morules in endometrial carcinoma and benign endometrial lesions differ from squamous differentiation tissue and are not infected with human papillomavirus. *J Clin Pathol* 2004;57:918–26.  
DOI: 10.1136/jcp.2004.017996.
  26. Gimgelmaier A., Gutsche S., Mylonas I. et al. Expression of HPV, steroid receptors (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR-A and PR-B) and inhibin/activin subunits ( $\alpha$ ,  $\beta$ A and  $\beta$ B) in adenocarcinoma of endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2007;27(4A):2011–7.
  27. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова И.О. и др. Рак вульвы, эндометрия, яичников в постменопаузе — роль инфекционного фактора. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;(4):72–8. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Basova I.O. et al. Cancer of the vulva, endometrium, ovaries in postmenopause: implication of an infectious agent. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2007;(4):72–8. (In Russ.)].
  28. Giatromanolaki A., Sivridis E., Papazoglou D. et al. Human papillomavirus in endometrial adenocarcinomas: infectious agent or a mere “passenger”? *Inf Dis Obstet Gynecol* 2007;2007:60549.  
DOI: 10.1155/2007/60549.
  29. Fedrizzi E.N., Villa L.L., de Souza I.V. et al. Does human papillomavirus play a role in endometrial carcinogenesis? *Int J Gynecol Pathol* 2009;28(4):322–7.  
DOI: 10.1097/PGP.0b013e318199943b.
  30. Castle P.E., Fetterman B., Poitras N. et al. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115(2):243–8.  
DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c799a3.
  31. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России 2013;1(13). [Babaeva, N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. The role of papillomavirus infection in cancers of female reproductive system after menopause. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* = Herald of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology 2013;1(13). (In Russ.)].
  32. Karadayi N., Gecer M., Kayahan S. et al. Association between human papillomavirus and endometrial adenocarcinoma. *Medical Oncol* 2013;30(3):597.  
DOI: 10.1007/s12032-013-0597-5.
  33. Jones M.W., Onisko A., Dabbs D.J. et al. Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(2):380–4.  
DOI: 10.1097/IGC.0b013e31825cc8ee.
  34. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Папилломавирусная инфекция и нарушение баланса эстрогенных метаболитов как факторы риска развития рака органов женской репродуктивной системы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(1):5–12. [Ashrafyan L.A., Babaeva, N.A., Antonova I.B. et al. Papillomavirus infection and estrogen metabolite imbalance as risk factors for cancer of the female reproductive system. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertzena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2015;4(1):5–12. (In Russ.)].  
DOI: 10.17116/onkolog2015415-12.
  35. Zaidan Hassan A., AL-Khalidi S.J., Mohammed B.S. et al. Detection human papilloma virus genotype (16/18) in iraqi women patients with endometrial carcinoma by using chromogen-insitu hybridization (CISH) technique. *Iraqi J Cancer Med Genet* 2016;9(1):74–81.
  36. Зыкова Т.А., Моисеенко Т.И., Францианц Е.М. и др. Взаимосвязь ВПЧ-инфицирования карциномы эндометрия с ее клинико-морфологическими особенностями. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(5):75–82. [Zykova T.A.,



- Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M. et al. Interrelation of HPV-infection of endometry carcinoma and its clinical-morphological features. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(5):75–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-75-82.
37. Abu-Lubad M.A., Jarajreh D.A., Helaly G.F. et al. Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan. *J Inf Pub Health* 2020;13(4):613–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.017.
38. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336–41. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.08.017.
39. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):e1–34. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
40. Hisada M., van den Berg B.J., Strickler H.D. et al. Prospective study of antibody to human papilloma virus type 16 and risk of cervical, endometrial, and ovarian cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(4):335–41. DOI: 10.1023/a:1011236803257.
41. Darré T., Aboubakari A.S., Sonhay L. et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with human papilloma virus in a young woman: a case report. *J Med Case Rep* 2019;13(1):167. DOI: 10.1186/s13256-019-2098-4.
42. Kataoka A., Nishida T., Sugiyama T. et al. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):180–4. DOI: 10.1006/gyno.1996.4597.
43. Horn L.C., Richter C.E., Einnenkel J. et al. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol* 2006;10(4):193–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2005.09.001.
44. Kealy W.F., Annis P.G., Barry J.A. et al. Adenoacanthoma of the endometrium: morphological changes induced by human papillomavirus. *J Clin Pathol* 1990;43:554–9. DOI: 10.1136/jcp.43.7.554.
45. Uccelli A., Wolff T., Valente P. et al. Vascular endothelial growth factor biology for regenerative angiogenesis. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20011. DOI: 10.4414/sm.w.2019.20011.
46. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G. et al. Prognostic biomarkers in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(6):1900. DOI: 10.3390/jcm9061900.

#### Вклад авторов

М.К. Ибрагимова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Е.В. Кокорина: получение данных для анализа;  
М.М. Цыганов: обзор публикаций по теме статьи;  
О.Н. Чуруксаева: редактирование текста рукописи;  
Н.В. Литвяков: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

M.K. Ibragimova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, article writing;  
E.V. Kokorina: obtaining data for analysis;  
M.M. Tsyganov: reviewing of publications of the article's theme;  
O.N. Churuksaeva: article editing;  
N.V. Litvyakov: analysis of the data obtained, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>  
М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>  
О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>  
Н.В. Литвяков / N.V. Litvyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.10.2020. Принята к публикации: 04.12.2020.

Article submitted: 26.10.2020. Accepted for publication: 04.12.2020.