



КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ВПЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

А. А. Пулатова[✉], С. Н. Димитриади, Д. С. Кутилин, Т. А. Зыкова, Е. М. Франциянц, Е. А. Шевякова, В. К. Хван, С. И. Гончаров

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

[✉] dr.pulatova05@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение гистологического типа, степени дифференцировки опухоли, у больных первичным и рецидивирующим клинически немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) при инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Пациенты и методы. Изучены образцы фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей опухолей мочевого пузыря у 159 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря на наличие ДНК ВПЧ. Для выявления, количественного определения и дифференциации ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипов в образцах использовали набор реагентов «Амплиценс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL». Результаты учитывались при количестве ДНК β-глобинового гена не менее 1000 копий на реакцию. Для проведения статистического анализа полученных нами данных, мы использовали точный критерий Фишера, а также рассчитывали отношение шансов (OR) с 95 % ДИ (С).

Результаты. По результатам исследования из 159 пациентов ДНК ВПЧ высокого риска была обнаружена в ткани опухоли у 59 (37,1 %), из них ВПЧ 16 типа у 52-ти больных (89,4 %), у 4-х выявлен ВПЧ 18 типа (6,7 %) и 35 типа у 3-х (5,08 %). При морфологическом исследовании тканей ВПЧ-позитивных пациентов степень дифференцировки опухоли в 18 случаях (30,5 %) являлась G2, в 37 блоках- G3 и лишь в 4 случаях (6,7 %) выявлен G1. При наличии ВПЧ повышается в 4,3 раза шанс обнаружения опухоли стадии G3. По полученным данным мы можем предположить, что имеется тесная связь между выявлением у пациентов ВПЧ генотипов высокого риска с наличием умеренно дифференцированных и низкодифференцированных форм рака мочевого пузыря (РМП).

Заключение. Данное исследование может свидетельствовать о том, что ВПЧ инфекция влияет на степень дифференцировки опухоли, а это в свою очередь, может позволить использовать ВПЧ-тест для оценки характера развития рецидива и/или прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус папилломы чело века, уротелиальная карцинома, трансуретральная резекция мочевого пузыря

Для цитирования: Пулатова А. А., Димитриади С. Н., Кутилин Д. С., Зыкова Т. А., Франциянц Е. М., Шевякова Е. А., Хван В. К., Гончаров С. И. Клинико-морфологические особенности течения рака мочевого пузыря у ВПЧ-инфицированных больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(3):12-19. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-2>, <https://elibrary.ru/zeclwt>

Для корреспонденции: Пулатова Алина Асланхановна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: dr.pulatova05@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3297>
SPIN: 3434-8788, AuthorID: 1171088
ResearcherID: ХЯ-2607-2022

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 28.12.2022; одобрена после рецензирования 05.07.2023; принята к публикации 14.09.2023.

© Пулатова А. А., Димитриади С. Н., Кутилин Д. С., Зыкова Т. А., Франциянц Е. М., Шевякова Е. А., Хван В. К., Гончаров С. И., 2023

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF BLADDER CANCER COURSE IN HPV-INFECTED PATIENTS

A. A. Pulatova[✉], S. N. Dimitriadi, D. S. Kutilin, T. A. Zykova, E. M. Frantsiyants, E. A. Shevyakova, V. K. Hwan, S. I. Goncharov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ dr.pulatova05@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. To study the histological type, grade of tumor differentiation in patients with primary and recurrent clinically non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with highly carcinogenic human papillomavirus (HPV) infection.

Patients and methods. Formalin-fixed and paraffin-embedded bladder tumor tissue samples have been studied in 159 patients who underwent transurethral resection (TUR) of the bladder, for the presence of HPV DNA. To detect, quantify and differentiate DNA of HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 genotypes in the samples, the AmpliSense® HPV HRC genotype-titer-FL was used. The result of the study was taken into account when the amount of DNA of the β -globin gene was at least 1000 copies per reaction. In order to statistically analyze our data we used the Fisher exact test and also calculated the odds ratio (OR) and 95 % CI.

Results. According to the results of the study, out of 159 patients, high-risk HPV DNA was detected in the tumor tissue in 59 (37.1 %), of which HPV type 16 was found in 52 patients (89.4 %), HPV 18 was detected in 4 patients type (6.7 %) and type 35 in 3 (5.08 %). In a morphological study of the tissues of HPV-positive patients, the grade of tumor differentiation was G2 in 18 cases (30.5 %), G3 in 37 blocks, and G1 was detected only in 4 cases (6.7 %). In the presence of HPV, the chance of detecting a stage G3 tumor increases by 4.3 times. According to the received data, we can assume that there is a close relationship between detection in HPV patients of high-risk genotypes with moderately differentiated and low-differentiated forms of bladder cancer.

Conclusion. this study may indicate that HPV infection affects the grade of tumor differentiation, and this, in turn, may allow the use of the HPV test to assess the nature of the development of relapse and/or progression of the disease.

Keywords: bladder cancer, human papillomavirus, urothelial carcinoma, transurethral resection of the bladder

For citation: Pulatova A. A., Dimitriadi S. N., Kutilin D. S., Zykova T. A., Frantsiyants E. M., Shevyakova E. A., Hwan V. K., Goncharov S. I. Clinical and morphological features of bladder cancer course in HPV-infected patients. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(3):12-19. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-3-2>, <https://elibrary.ru/zeclwt>

For correspondence: Alina A. Pulatova – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: dr.pulatova05@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3297>

SPIN: 3434-8788, AuthorID: 1171088

ResearcherID: XЯ-2607-2022

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. Informed consent was obtained from every participant of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 28.12.2022; approved after reviewing 05.07.2023; accepted for publication 14.09.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из самых распространенных патологий и занимает 7-е место среди мужчин и 17-е место у женщин в мире. В России среди мужского населения данная патология занимает 9-е место (4,6 %), и 16-е – среди женщин. В последние годы заболеваемость раком мочевого пузыря приобрела тенденцию к росту, однако, широкое использование визуальных методов диагностики позволяет диагностировать рак мочевого пузыря в 75 % случаев на I-II стадии заболевания. Тем не менее, данная патология представляет собой растущую проблему здравоохранения за счет частого рецидива и прогрессирования опухолевого процесса [1].

Уротелиальная карцинома, на долю которой приходится около 90 % всех случаев рака мочевого пузыря, на сегодняшний день является наиболее распространенным гистологическим типом во всем мире. Стратификация рака мочевого пузыря может быть бинарной, основанной на глубине проникновения, т. е. мышечно-инвазивный (МИРМП) и немышечно-инвазивный (НМИРМП) рак мочевого пузыря. НМИРМП составляет около 75 % впервые диагностированной уротелиально-клеточной карциномы мочевого пузыря [2]. За счет высокой митотической активности уротелиальной карциномы мочевого пузыря (МП), несмотря на проведение радикальной трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря и адьювантной внутрипузырной терапии, после выполнения трансуретральной резекции первичной опухоли при НМИРМП рецидив возникает в 30–60 % случаев [3].

К хорошо известным факторам риска рака мочевого пузыря относятся курение сигарет, несколько профессий, связанных с воздействием ароматических аминов (например, промышленное производство красителей), циклофосамид и частое употребление анальгетика фенацетина. Возможными канцерогенами для рака мочевого пузыря являются паразитарные (шистосомоз) и бактериальные агенты (неспецифические инфекции мочевыводящих путей, гонорея), а также вирусные инфекции, такие как вирус папилломы человека (ВПЧ) [4; 5].

Одной из часто встречаемой инфекцией, которая передается половым путем, является ВПЧ. При обследовании пациентов в медицинских центрах Российской Федерации (РФ) за 2019 г. выявил дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) ВПЧ у 5015

(39 %) из 12946 обследованных. Также отмечено, что у 3509 больных имелся один вид ВПЧ, а у 1957 пациентов имелось несколько видов ВПЧ, среди 5015 человек у 8584 имелось ВПЧ разных типов [6]. Известно более 200 различных типов ВПЧ поражающих слизистые и кожные покровы человека, из них 14 типов относятся к группе высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 и 73), которые выявляются в 98 % случаев рака шейки матки, влагалища и вульвы. ВПЧ 6 и 11 – наиболее частая причина генитальных кондилом, тогда как ВПЧ 16 и 18 типов приводят к развитию интраэпителиальной неоплазии и цервикальному раку [7]. Более того, ВПЧ – хорошо известный мукозотропный канцероген и частая причина рака в аногенитальной области.

Репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют, включая зоны перехода многослойного эпителия в цилиндрический. Этот процесс контролируют белки вируса, которые нарушают нормальный процесс дифференцировки клеток, за счет чего происходит гибель ядра клетки и, в следствии, деформация эпидермиса.

Особенностью ВПЧ является его способность долго персистировать в организме человека, поражая только базальный слой эпителия, при этом в кровь он не проникает. В клетке вирус пребывает в виде эписомы, за счет чего инфицирование зачатую протекает в доброкачественной форме [8].

При сравнении групп ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных больных обнаружена более высокая анаплазия клеток у людей с РМП, инфицированных ВПЧ, за счет чего первичный рак чаще является ВПЧ-положительным в отличие от рецидивного [9].

По данным исследования Кафедры патологии человека Медицинского университета Вакаяма (Япония) с помощью метода гибридизации мРНК *in situ* (RISH) RNAscore был проведен анализ мРНК ВПЧ Е6/Е7 высокого риска в срезах тканей РМП, залитых парафином. Уротелиальный рак (УР) низкой и высокой степени злокачественности был обнаружен в 61 (26,8 %) и 167 (73,2 %) случаях соответственно. Неинвазивный УР был наиболее частой опухолью (39,5 %, в том числе 37,3 % pTа и 2,2 % pTis), за ней следовали инвазивная pT1 (21,9 %), pT2 (18,0 %), pT3 (11,4 %), pT4 (3,1 %) и метастатическая опухоль (6,1 %) [3].

Несмотря на накопленные к настоящему времени экспериментальные и теоретические данные, многие онкогенные свойства ВПЧ, их вовлеченность в патологический процесс, их влияние на

процессы рецидивирования, прогрессирования рака мочевого пузыря остаются мало изученными.

Цель исследования: изучить гистологический тип, степень дифференцировки опухоли у больных первичным и рецидивирующим клинически мышечно-неинвазивным РМП при ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании участвовали пациенты с установленным РМП ($n = 159$), перенесшие трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря. Средний возраст больных составил 63,7 года \pm 11,6 лет, среди них – 136 мужчин и 23 женщин. Все пациенты ($n = 159$), вошедшие в исследование, имели предоперационную клиническую стадию cT1N0M0. Критериями включения в исследовательскую работу являлись морфологически подтвержденный немышечно-инвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря в клинической стадии cT1N0M0, возможность выполнения трансуретральную резекции, готовность пациента принять участие во всех этапах исследования и подписать информированное согласие, представленное в письменном виде. Нами также были выдвинуты критерии, согласно которым мы исключали больных из исследования такие как: наличие неуротелиального РМП; наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих участие в исследовании; беременность или период лактации; невозможность выполнить трансуретральную резекцию РМП. Трансуретральная резекция мочевого пузыря по поводу первичного РМП была проведена 97 пациентам, а 62 пациента прооперированы по поводу рецидивного РМП.

ВПЧ статус пациентов определяли с помощью ПЦР теста, наличие ДНК ВПЧ определяли в ткани опухоли, которую фиксировали в формалине и заливали парафином (FFPE ткани). Перед анализом парафин удаляли с помощью ксилола и этанола

96 %. Определяли ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) методом ПЦР. Перекрестное связывание формалина с ДНК ликвидировали с помощью инкубирования при температуре 90 °С после расщепления с протеиназой. Результат исследования учитывали при количестве ДНК β -глобинового гена не менее 1000 копий на реакцию. Для проведения статистического анализа, полученных нами данных, мы использовали Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, а также рассчитывали отношение шансов (OR) с 95 % ДИ (CI). Для оценки силы связи между фактором риска и гистотипом, стадией или рецидивом использовали нормированное значение коэффициента Пирсона или критерий V Крамера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным проведенного нами исследования в образцах из 159 FFPE-блоков ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска была обнаружена в ткани опухоли у 59 пациентов (37,1 %), из них ВПЧ 16 типа – у 52-ти больных (89,4 %), у четверых пациентов выявлен ВПЧ 18 типа (6,7 %) и 35 типа у троих (5,08 %). При морфологическом исследовании ткани опухоли ВПЧ-позитивных пациентов только у 43 (72,6 %) пациентов верифицирован типичный переходно-клеточный РМП, а у 15 (24,4 %) пациентов имелась плоскоклеточная дифференцировка и у 1 (1,7 %) пациента выявлен микропапиллярный РМП (табл. 1). Два последних гистологических варианта относятся к опухолям высокого злокачественного потенциала (high-grade), что является плохим прогностическим критерием. В то время как у ВПЧ-негативных больных у 96 (96 %) пациентов выявлен типичный переходно-клеточный РМП и у 4 (4 %) пациентов – плоскоклеточная дифференцировка.

Оценка значимости различий гистотипов в зависимости от воздействия фактора риска (ВПЧ) показала, что статистически значимо отсутствие ВПЧ инфекции приводит к развитию переходно-

Таблица 1. Гистотип уротелиального рака в зависимости от ВПЧ-статуса

	ВПЧ-позитивные больные РМП ($n = 59$)	ВПЧ-негативные больные РМП ($n = 100$)
Переходно-клеточный РМП ($n = 139$)	43 (72,9 %)	96\100 (96 %)
Плоскоклеточная дифференцировка РМП ($n = 19$)	15 (25,4 %)	4\100 (4 %)
Микропапиллярный РМП ($n = 1$)	1 (1,7 %)	Не обнаружен

клеточного РМП (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 15,994, $p < 0,001$; точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,00004, $p < 0,05$). При этом сила связи между фактором риска и гистотипом была относительно сильной (нормированное значение коэффициента Пирсона = 0,451).

При гистологическом исследовании ткани опухоли ВПЧ-положительных пациентов по степени дифференцировки опухоли получены следующие результаты: G2 обнаружен в 18 случаях (30,5 %), G3 – в 37 блоках (62,7 %) и лишь в 4 случаях (6,7 %) выявлен G1 (табл. 2).

Проведенный статистический анализ показал, что наличие ВПЧ снижает шанс обнаружения опухоли стадии G1 (нижняя граница 95 % ДИ (CI) 0,140; верхняя граница 95 % ДИ (CI) 1,427) и G2 (нижняя граница 95 % ДИ (CI) 0,161; верхняя граница 95 % ДИ (CI) 0,629). При наличии ВПЧ повышается в 4,3 раза шанс обнаружения опухоли стадии G3 (нижняя граница 95 % ДИ (CI) 2,180; верхняя граница 95 % ДИ (CI) 8,578), по полученным данным мы можем предположить, что имеется тесная связь между выявлением у пациентов ВПЧ генотипов высокого риска с наличием умеренно дифференцированных и низкодифференцированных форм РМП.

Также нами было обнаружено, что ВПЧ статистически значимо не влияет на развитие стадии G1, но влияет на развитие стадии G2, а также стадии G3 (точный критерий Фишера (двусторонний) = 0,00003, $p < 0,05$).

В структуре больных рецидивирующей РМП ВПЧ-инфекция выявлялась чаще (в 46,8 % случаях), чем у пациентов с первичным РМП (в 30,9 % случаев) (табл. 3).

Согласно критериям оценки значимости различий исходов наше значение (4,07) превышает критическое, значит, на основании применения критерия χ^2 Пирсона нулевая гипотеза об отсутствии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом может быть отвергнута при критическом уровне значимости 5 % ($p = 0,044$). При этом значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса составляет 3,419, что меньше критического значения (3,841), а значит, мы не можем отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии статистической связи между фактором риска и исходом ($p = 0,065$). Также показано наличие слабой силы связи между развитием рецидива РМП и ВПЧ инфекцией (критерий V Крамера = 0,160).

Однако, анализ влияния ВПЧ-инфекции на рецидив заболевания при расчете отношения шансов с 95 % доверительным интервалом показал, что инфицирование ВПЧ повышает шансы развития рецидива в 2 раза (отношение шансов (OR) = 1,963, стандартная ошибка отношения шансов (S) = 0,336, нижняя граница 95 % ДИ (CI) = 1,015, верхняя граница 95 % ДИ (CI) = 3,793).

После патоморфологического исследования операционного материала миграция стадии с клинической дооперационной T1 до стадии T2 в послеопе-

Таблица 2. Количество ВПЧ-положительных и отрицательных морфологически подтвержденных случаев РМП разной степени дифференцировки опухоли

	ВПЧ-положительные больные РМП (n = 59)	ВПЧ-негативные больные (n = 100)
G1	4 (6,8 %)	14 (14 %)
G2	18 (30,5 %)	58 (58 %)
G3	37 (62,7 %)	28 (28 %)

Таблица 3. ВПЧ-статус больных первичным и рецидивирующим РМП

	ВПЧ-положительные больные РМП (n = 59)	ВПЧ-негативные больные РМП (n = 100)
Первичный РМП (n = 97)	30 (30,9 %*)	67 (69,1 %*)
Рецидивирующий РМП (n = 62)	29 (46,8 %**)	33 (53,2 %**)
G3	37 (62,7 %)	28 (28 %)

Примечание: * – от всех больных первичным РМП, ** – от всех больных рецидивирующим РМП.

рационном материале у ВПЧ-позитивных больных РМП наблюдалась в 4,5 раза чаще (13,5 % случаев), чем у ВПЧ-негативных больных (3 % случаев) РМП (отношение шансов (OR) = 5,072, S = 0,699, нижняя граница 95 % ДИ (CI) = 1,289, верхняя граница 95 % ДИ (CI) = 19,951) (табл. 4).

Статистический анализ также показал наличие средней силы связи между развитием стадии T2 и наличием ВПЧ инфекции (Критерий V Крамера = 0,201). При этом стадия заболевания статистически значимо зависела от наличия ВПЧ (Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 4,890, p = 0,028).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие ученые считают, что ВПЧ 16-го типа часто в действительности вовлечен в процесс образования РМП, пораженные ВПЧ клетки опухоли способны влиять на микроокружение, вызывая рецидив опухоли из нормальных клеток уротелия, которые находились в непосредственной близости от зоны удаленной опухоли. Непосредственное влияние на микроокружение ВПЧ инфицированной опухоли при ее удалении может способствовать в дальнейшем прогностическим фактором [9].

Инфекция ВПЧ в большинстве случаев излечивается спонтанно. В остальных случаях, при персистенции вируса высокого риска риск злокачественного новообразования увеличивается.

Установка конкретного типа ВПЧ является необходимой, потому что разные типы этого вируса несут отличные друг от друга способности участия в канцерогенезе: одним из онкогенных типов ВПЧ является 16 и 18. Обнаружение нескольких типов вируса является негативным результатом и более тяжелого течения заболевания с высоким риском персистенции.

Учитывая противоречивый характер данных литературы о роли вирусов папилломы человека в патогенезе рака мочевого пузыря, мы стремились исследовать частоту их вовлечения в когорту больных с РМП различной степени инвазии и дифферен-

цировки. ДНК определялась в 159 парафиновых блоках на наличие вируса папилломы человека высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) высокого онкогенного риска определяли методом ПЦР в реальном времени. Из-за пределов аналитической чувствительности наши данные не могут исключить наличие крайне низких уровней ВПЧ16 или ВПЧ18 в опухолях мочевого пузыря. Другой фактор, предложенный для объяснения различий в распространенности опухолей мочевого пузыря, заключается в том, что вирус может инфицировать не все части опухолевой ткани одинаково. Таким образом, если образцы взяты не с зараженного участка, тест может дать ложноотрицательный результат. Аналогичным образом, загрязнение во время отбора проб может привести к ложноположительным результатам [5].

Из 59 ВПЧ положительных результатов при гистологическом исследовании у 15 (25,4 %) обнаружена плоскоклеточная дифференцировка опухоли. Этот тип дифференцировки нередко свидетельствует о плохой чувствительности к лучевой и к системной химиотерапии. Также ВПЧ-инфекция была выявлена у единственного пациента с микропапиллярным РМП. Одним из агрессивных вариантов морфологического компонента является микропапиллярный, за счет низкой степени дифференцировки клеток и инвазии в мышечный слой, пятилетняя выживаемость при этом варианте РМП составляет 51 %. Из 59 ВПЧ-позитивных пациентов у 37 (62,7 %) опухоль имела низкую степень дифференцировки, у 18 (30,5 %) умеренную и лишь у 4 (6,8 %) опухоль имела высокую степень дифференцировки.

Необходимо отметить что у всех пациентов с положительным ВПЧ тестом была обнаружена низкая вирусная нагрузка в среднем $2,1 \pm 0,8 \lg \text{ ВПЧ} \backslash 10^5 \times \beta\text{-глобина}$, что мы объясняем тем, что все используемые на сегодняшний день ВПЧ тесты валидированы для эпителия шейки матки, и вирусная нагрузка оценивается в связи с тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Клинически значимой для рака шейки матки и цервикальной интраэпите-

Таблица 4. Послеоперационные стадии больных РМП после ТУР мочевого пузыря

	ВПЧ-позитивные больные РМП (n = 59)		ВПЧ-негативные больные РМП (n = 100)	
Стадия до операции / количество больных	T1 (n = 59)	T2 (n = 0)	T1 (n = 100)	T2 (n = 0)
Стадия после операции / количество больных	T1 (n = 51, 86,4 %)	T2 (n = 8, 13,5 %)	T1 (n = 97, 97 %)	T2 (n = 3, 3 %)

лиальной неоплазии является нагрузка от 3 до 5 Ig 10⁵ × β-глобина, высокая вероятность развития рака шейки матки наблюдается при количестве более 5 Ig 10⁵ × β-глобина. При этом оценка вирусной нагрузки при опухолях мочевого пузыря не определена.

Таким образом, мы обнаружили ДНК ВПЧ в ткани опухоли у больных, имеющих низкую или умеренную степень дифференцировки опухоли, что согласуется с данными литературы и может говорить о неблагоприятном течении заболевания, а также возможности использования данного теста прогнозирования рецидива после проведенного комплексного лечения.

В ранее опубликованных исследованиях была показана важная роль ВПЧ инфекции и развитии различных видов злокачественных новообразований, в том числе рака шейки матки, влагалища, вульвы, орофарингеальной зоны, аногенитального рака. ВПЧ 16-го типа представляет собой папиллома-вирус с наиболее высоким онкогенным риском и обнаруживается примерно в 55–60 % случаев заболевания цервикальным раком. ВПЧ 18-го типа – второй наиболее онкогенный папил-

лома-вирус, который обнаруживается примерно в 10–15 % случаев заболевания РШМ [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании у ВПЧ-положительных пациентов с клинически установленным диагнозом немусечно-инвазивный РМП миграция стадии до Т2 наблюдалась в 4 раза чаще чем у ВПЧ-негативных пациентов. При этом распространенность ВПЧ в опухолях низкой и умеренной степени злокачественности составила 93,2 %. Наши результаты указывают на связь между инфекцией ВПЧ и более низкой степенью дифференцировки и более высокой стадией опухолевого процесса, а также агрессивных форм уротелиального рака (плоскоклеточный, микропапиллярный варианты). Таким образом, данное исследование может свидетельствовать о том, что ВПЧ инфекция влияет на степень дифференцировки опухоли, а это, в свою очередь, может позволить использовать ВПЧ-тест для оценки характера развития рецидива и/или прогрессирования заболевания.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>, Дата обращения: 17.01.2022.
2. Shore ND, Palou Redorta J, Robert G, Hutson TE, Cesari R, Hariharan S, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer: An overview of potential new treatment options. *Urol Oncol*. 2021 Oct;39(10):642–663. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.015>
3. Musangile FY, Matsuzaki I, Okodo M, Shirasaki A, Mikasa Y, Iwamoto R, et al. Detection of HPV infection in urothelial carcinoma using RNAscope: Clinicopathological characterization. *Cancer Med*. 2021 Aug;10(16):5534–5544. <https://doi.org/10.1002/cam4.4091>
4. Khatami A, Salavatiha Z, Razizadeh MH. Bladder cancer and human papillomavirus association: a systematic review and meta-analysis. *Infect Agent Cancer*. 2022 Jan 21;17(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00415-5>
5. Ohadian Moghadam S, Mansori K, Nowroozi MR, Afshar D, Abbasi B, Nowroozi A. Association of human papilloma virus (HPV) infection with oncological outcomes in urothelial bladder cancer. *Infect Agent Cancer*. 2020;15:52. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00318-3>
6. Файзулов Е. Б., Каира А. Н., Узбеков Т. Р., Поромов А. А., Волынская Е. А., Свитич О. А. и др. Распространенность папиллома вирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021;39(4):39–47. <https://doi.org/10.17116/molgen20213904139>
7. Hawkes N. HPV vaccines are effective and safe and work best in young women, review finds. *BMJ*. 2018 May 9;361:k2059. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2059>
8. Хрянин А. А., Тапильская Н. И., Кнорринг Г. Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(5):719–728. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051719>

9. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Гундорова Л. В., Косов В. А., Косова И. В., Погодина И. Е. и др. Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска и рак мочевого пузыря. Урология. 2017;3:60–66.
<https://doi.org/10.18565/urol.2017.3.60-66>
10. Димитриади Т. А., Кит О. И., Бурцев Д. В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. Известия ВУЗОВ. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017;(4-2(196)):26–32.
<https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-26-32>

Информация об авторах:

Пулатова Алина Асланхановна ✉ – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1220-3297>, SPIN: 3434-8788, AuthorID: 1171088, ResearcherID: ХЯ-2607-2022

Димитриади Сергей Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, ResearcherID: P-9273-2017

Кутилин Денис Сергеевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN: 8382-4460, AuthorID: 794680, Scopus Author ID: 55328886800

Зыкова Татьяна Алексеевна – к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-4872>, SPIN: 7054-0803, AuthorID: 735751, ResearcherID: U-3559-2019, Scopus Author ID: 57200075494,

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Шевякова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4232-6733>, SPIN: 9595-7616, AuthorID: 920220, ResearcherID: U-3551-2019

Хван Виктор Кидюевич – к.м.н., врач-уролог отделения онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-7190>, SPIN: 2761-6281, AuthorID: 1033644

Гончаров Сергей Иванович – врач-онколог, консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-4736>

Участие авторов:

Пулатова А. А. – сбор, анализ данных, написание текста;

Димитриади С. Н. – научное редактирование, обработка материала;

Кутилин Д. С. – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;

Зыкова Т. А., Франциянц Е. М., Шевякова Е. А., Хван В. К., Гончаров С. И. – сбор и анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.