

Рисунок 1 — Филогенетический анализ ВПЧ-16, выявленного в Беларуси, по гену L1 (образцы № № 156 L1, 95 L1, 117 L1, 145 L1, 108 L1, 110 L1, 148 L1, 111 L1, 152 L1)

Таким образом, термин «род» объединяет филогенетически близкие папилломавирусы, имеющие отличия по биологическим свойствам. Например, род альфа папилломавирусов объединяет вирусы с высоким и низким уровнем онкогенного риска. Вид определяет вирусы, близкие филогенетически, биологически и патологически. Так, папилломавирусы, вызывающие кожные бородавки: ВПЧ 27 и ВПЧ 57, относятся к одному виду с ВПЧ 2, а все ВПЧ высокого онкогенного риска образуют вид № 9 вместе с ВПЧ 16 или вид № 7 с ВПЧ 18.

Термин «субтип» для типов ВП остается и, как указывалось выше, определяется, если имеется 2–10 % разница в нуклеотидных последовательностях в гене L1.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hubbert, N.L., Sedman, S.A., Schiller, J.T. // J. Virology. — 1992. — Vol. 66. — P. 6237–6241.
2. Huibregtse, J.M., Scheffner, M., Howley, P.M. // Mol. Cell. Biol. — 1993. — Vol. 13. — P. 775–784.
3. Munger, K. [et al.] // Oncogene. — 2001. — Vol. 20. — P. 7888–7898.

УДК 616.146-006.6:616-006.52]:615.28

### ВЛИЯНИЕ КУРСОВ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ЭРАДИКАЦИЮ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

И. А. Косенко, Р. М. Смолякова, О. П. Матылевич, Т. М. Литвинова

Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г Минск

В работе изучено содержание различных онкогенных штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ) у 50 больных нерезектабельным раком шейки матки (РШМ) до начала специального лечения и у 26 пациенток до химиотерапии и после двух курсов химиотерапии: системного (цисплатин и гемцитабин) и локального с введением гемцитабина в маточные артерии.

Установлено, что наиболее часто при нерезектабельном РШМ встречается 16 тип ВПЧ, остальные типы диагностируются крайне редко. Использование двух курсов химиотерапии, даже если один из них является локальным с введением цитостатика в маточные артерии, не приводит к эрадикации онкогенных штаммов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ.

**Ключевые слова:** нерезектабельный рак шейки матки, онкогенные штаммы вируса папилломы человека, химиотерапия.

## INFLUENCE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY COURSES ON HPV ERADICATION UNDER NON-RESECTABLE CERVICAL CARCINOMA

I. A. Kosenko, R. M. Smolyakova, O. P. Matylevich, T. M. Litvinova

Republican Scientific Research Centre of Oncology  
and Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk

In the article the contents of different oncogenous strains of human papillomavirus (HPV) have been studied: in 50 patients with non-resectable cervical carcinoma, 26 patients before chemotherapy: systematic (cisplatin and gemcitabin) and local with injection of gemcitabin into uterine arteries.

It has been established, that among non-resectable cervical carcinomas HPV-16 is the most prevalent type, whereas the other types are scarcely diagnosed. The application of 2 chemotherapy courses, even if one of them is local with the injection of cytostatic into uterine arteries, does not lead to the eradication of HPV oncogenous strains in the patients with non-resectable cervical carcinoma.

**Key words:** non-resectable cervical carcinoma, oncogenous strains of human papillomavirus (HPV), chemotherapy.

### **Введение**

Рак шейки матки (РШМ) в структуре онкологической заболеваемости, которая в 2008 г. составила в РБ 18,5 ‰, занимает 7-е место. Достаточно высок в стране показатель одногодичной летальности (16,5 ‰) при смертности 7,3 ‰ [5].

Исследования, проводимые после того, как было установлено, что причиной возникновения РШМ являются онкогенные штаммы вируса папилломы человека (ВПЧ), позволили обнаружить их у 98,9 % больных [2, 3, 4].

Изучение 1000 биоптатов шейки матки с гистологически верифицированным злокачественным процессом, представленных различными странами, показало, что в 49,2 % случаев в этих тканях имеется 16 тип ВПЧ, в 11,7 % — 18, в 8,0 % — 45 и в 5,0 % — 31 [7]. В США, Канаде и странах Европы преобладает наиболее злокачественный 16 тип ВПЧ, в странах Африки, Латинской Америки и Индонезии, в которых заболеваемость РШМ высокая, чаще встречаются 18, 45, 39 и 59 типы [1].

Причины, вызывающие эрадикацию ВПЧ, до сих пор не установлены. Имеются единичные работы, свидетельствующие об исчезновении вируса при лечении интраэпителиальной неоплазии шейки матки III степени методом фотодинамической терапии [6].

До настоящего времени неизвестно, какие онкогенные штаммы ВПЧ встречаются у больных нерезектабельным РШМ в РБ и как влияют на их эрадикацию курсы химиотерапии. Наличие этой информации у врачей-онкологов может способствовать решению вопроса об эффективности проводимого противоопухолевого лечения РШМ.

### **Цель работы**

Изучить содержание онкогенных генотипов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ до начала противоопухолевой терапии, влияние на их эрадикацию двух курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ), один из которых системный, а второй — местный с химиоэмболизацией маточных артерий в сочетании с системным.

### **Материал и методы**

В исследование включены 50 больных нерезектабельным РШМ IIВ–IIIВ стадий в возрасте 24–60 лет. До начала специальной терапии у всех пациенток брали содержимое из опухоли на шейке матки в специальную пробирку. Для выявления генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) во взятом материале использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией («АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL»), исследования выполнены на амплификаторе «Rotor Gene-3000» (Австралия).

Онкогенные генотипы ВПЧ определяли дважды у больных исследуемой группы: до начала лечения и после двух курсов ПХТ: одного — системного, второго — системного и локального. Во время первого курса ПХТ пациенткам в вену вводили цитостатики по следующей схеме: 1-й день — цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> и гемцитобин 1000 мг/м<sup>2</sup>, 8-й день — гемцитобин 1000 мг/м<sup>2</sup>. Через 3 недели проводили второй курс ПХТ, во время которого цисплатин в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> вводили в вену и через 3 дня в каждую маточную артерию с обеих сторон вводили гемцитобин в дозе 500 мг. После перерыва в 21 день перед сеансом брахитерапии и операцией повторно бра-

ли материал с шейки матки для определения канцерогенных типов ВПЧ.

### Результаты и обсуждение

Перед началом специальной терапии различные онкогенные генотипы ВПЧ были обнаружены

у 38 (76,0 %) женщин, у остальных 12 (24,0 %) их выявить не удалось.

Распределение различных типов ВПЧ у больных, имеющих нерезектабельный рак шейки матки, представлено на рисунке 1.

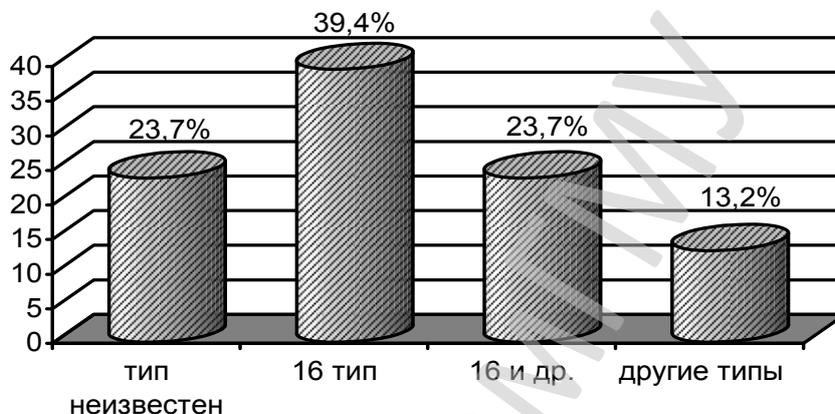


Рисунок 1 — Распределение онкогенных типов ВПЧ у больных исследуемой группы

Наиболее часто при нерезектабельном РШМ в материале с шейки матки присутствовал 16 тип (39,4 %) либо его сочетание с другими штаммами (23,7 %), то есть ВПЧ 16 наиболее часто был обнаружен при нерезектабельном РШМ (63,1 %). Пять (13,2 %) пациенток имели такие канцерогенные типы ВПЧ, как 18 (1 (2,6 %)), 31 (1 (2,6 %)), 33 (1 (2,6 %)), 35 (1 (2,6 %)) и 45 (1 (2,6 %)). Из 38 больных РШМ у 9 (23,7 %) было диагностировано сочетание ВПЧ 16 типа с другими: 31 (2 пациентки), 33, 39 (2 женщины); 58, 59, 39 и 58; 31, 39 и 45 (по 1 больной). Наиболее часто при нерезектабельном РШМ вирус 16 типа сочетался с 39 (4 (44,4 %)), 31 (3 (33,3 %)) и 58 (2 (22,2 %)).

Поскольку эрадикация онкогенных штаммов ВПЧ в процессе или после лечения может свидетельствовать об излеченности злокачественного процесса, в работе было изучено наличие вирусов у больных РШМ после проведения двух курсов ПХТ, которые способствовали уменьшению размеров опухоли.

Исследуемая группа включала 26 женщин, у которых через 3 недели для проведения сравнительной оценки наличия типов ВПЧ до и после незавершенного специального лечения брали мазки с опухолевоизмененной шейки матки для ПЦР (рисунок 2).

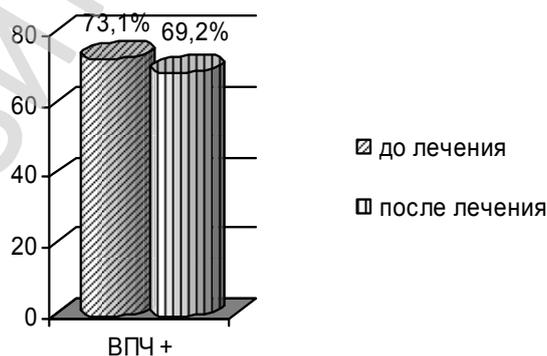


Рисунок 2 — Наличие канцерогенных штаммов ВПЧ до и после ПХТ

Установлено, что в мазках, взятых из опухолевоизмененной шейки матки, онкогенные штаммы ВПЧ до начала лечения выявляются в 73,1 % случаев. После лечения, несмотря на уменьшение злокачественного процесса на шейке и в параметральной клетчатке, эрадикация вируса практически отсутствует, о чем свидетельствует его наличие у 69,2 % больных РШМ. Он исчез только у 4 (15,4 %) женщин.

Однако зарегистрировано появление в опухоли у 3 (11,5 %) пациенток после незавершенного специального лечения других штаммов.

В результате изучения отдельных онкогенных типов ВПЧ оказалось, что в материале с шейки матки, в этой группе больных наиболее часто встречается 16 тип (34,6 %). Сочетание ВПЧ 16 типа с другими (31, 39, 39, 58) до начала лечения наблюдалось у 7,7 % больных. По-

сле двух курсов ПХТ отмечено появление при наличии в материале одного 16 типа еще и 18, 33, 45, 58. Такие канцерогенные штаммы ВПЧ, как 18 (3,8 %), 31 (3,8 %), 33 (3,8 %), встречающиеся крайне редко, после проведения двух курсов ПХТ не исчезли. Число больных с перечисленными выше типами не велико и составляет 15,4 %, в то время как число пациенток с ВПЧ 16 типа (в самостоятельном варианте либо в сочетании с другими) равно 41,6 %. У одной пациентки после двух курсов ПХТ исчез онкогенный штамм 35, но вместо него были диагностированы 33 и 45.

На основании полученных данных установлено, что:

- наиболее часто при нерезектабельном РШМ встречается 16 тип ВПЧ, остальные диагностируются крайне редко;
- использование двух курсов ПХТ, даже если один из них является локальным с введением цитостатика в маточные артерии, не приводит к

эрадикации онкогенных штаммов ВПЧ у больных нерезектабельным РШМ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аполихина, И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И. А. Аполихина; под ред. В. И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 112 с.
2. Ашрофян, Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л. А. Ашрофян, В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2008. — 216 с.
3. Киселев, В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — 184 с.
4. Кутушева, Г. Ф. Проблемы вакцинопрофилактики рака шейки матки / Г. Ф. Кутушева, Е. А. Ульрих, А. Ф. Урманчеева // Практическая онкология. — 2009. — Т. 10, № 2. — С. 62–70.
5. Злокачественные новообразования в Беларуси 1999–2008 / С. М. Поляков [и др.]; под ред. И. В. Малаховой, И. В. Залуцкого. — Мн.: РНПЦ МТ, 2009. — 205 с.
6. Трушина, О. И. Противовирусная и противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии при предраке и раннем раке шейки матки / О. И. Трушина, В. И. Чиссов, В. В. Соколов // Российский онкологический журнал. — 2009. — № 4. — С. 15–17.
7. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans // Human Papillomaviruses. — 1995. — Vol. 64. — 146 с.

УДК 618.146-006.6:615.277.3

### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ФОТОЛОНОМ У БОЛЬНЫХ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ II–III СТЕПЕНИ

И. А. Косенко, Ю. П. Истомин, Т. П. Лапцевич, В. Н. Чалов, Р. М. Смолякова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

Разработан, изучен в эксперименте и апробирован в клинике на 112 больных дисплазией шейки матки II–III степени метод фотодинамической терапии. Он включал в себя два этапа: введение фотосенсибилизатора и облучение лазером с длиной волны, соответствующей пику поглощения препарата. Установлены следующие положения: ФДТ ЦИН шейки матки способствует снижению уровня ВПЧ-инфицированности пациенток (с 81,2 до 56 %), клиническая эффективность ФДТ ЦИН шейки матки соответствует 92,8 % полного излечения пациенток.

Таким образом, ФДТ является альтернативным методом лечения с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно для женщин, планирующих роды. Результаты 5-летнего мониторинга больных с умеренной и тяжелой дисплазией и раком *in situ* свидетельствуют о том, что методика ФДТ, выбранные режимы лазерного воздействия и световая доза являются адекватными. ФДТ ведет к улучшению факторов прогноза течения предраковых заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, папилломавирусная инфекция, фотодинамическая терапия, фотолон.

### ANTITUMORAL AND ANTIVIRAL EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA II–III SUFFERED FROM PHOTOLON

I. A. Kosenko, Y. P. Istomin, T. P. Laptsevich, V. N. Chalov, R. M. Smolyakova

Republican Scientific Research Centre of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, Minsk

The method of photodynamic therapy has been elaborated, studied experimentally and tested in a clinic in 112 patients with CIN II–III. The method of photodynamic therapy included two stages: administration of photosensibilizer and radiation treatment with a laser of long length, corresponding to the peak of the absorption of the medicine. The following theses were established: photodynamic therapy of CIN contributes to the decrease of the number of HPV-positive patients (from 81.2 to 56 %), the clinical effectiveness photodynamic therapy of CIN corresponds to 92,8 % of the completely recovered patients.

Thus, the photodynamic therapy is an alternative treatment method with the preservation of the anatomic and functional integrity of the organ, which is important for women, who plan pregnancy. The results of a-5-year-monitoring of the patients with moderate and severe dysplasia and cancer *in situ* свидетельствуют о том, что методика ФДТ, выбранные режимы лазерного воздействия и световая доза являются адекватными. ФДТ ведет к улучшению факторов прогноза течения предраковых заболеваний шейки матки.