

# ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ. ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ. ЧАСТЬ 3. ТРИ УРОВНЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ\*

**Г. М. Волгарева**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Галина Михайловна Волгарева galina.volgareva@ronc.ru

*Для предупреждения рака шейки матки, распространенного онкологического заболевания женщин, вызываемого онкогенными вирусами папилломы человека, созданы эффективные профилактические вакцины. Всемирная организация здравоохранения разработала программу борьбы с этим заболеванием, включающую профилактические прививки подростков, скрининг предраковых нарушений эпителия шейки матки, а также лечение опухоли, если она возникла. Совершенствуется диагностика рака шейки матки, ведется разработка терапевтических вакцин против вируса папилломы человека. В обзоре рассмотрены основные успехи в области предупреждения рака шейки матки, а также ряд нерешенных проблем.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, предупреждение, диагностика, терапевтические вакцины

**Для цитирования:** Волгарева Г. М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 3. Три уровня профилактики и лечения рака шейки матки. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(3):6–11.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-6-11



## PAPILLOMAVIRAL CARCINOGENESIS. SIGNIFICANT ACHIEVEMENTS AND SPECIFIC CHALLENGES. PART 3. THREE LEVELS OF CERVICAL CANCER PREVENTION AND TREATMENT\*

**G. M. Volgareva**

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

*Efficient prophylactic vaccines have been developed to prevent cervical cancer, a frequent female oncological disease caused by carcinogenic human papillomaviruses. World Health Organization worked out the program for prophylaxis of cervical cancer and control of the disease. It includes preventive adolescent vaccinations, screening of precancerous cervical lesions in women as well as cervical cancer treatment if originated. Cervical cancer diagnostics is being improved, development of therapeutic human papillomaviruses vaccines is in progress. The review deals with major achievements and certain challenges in the field of cervical cancer prevention.*

**Key words:** cervical cancer, prevention, diagnostics, therapeutic vaccines

**For citation:** Volgareva G. M. Papillomaviral carcinogenesis. Significant achievements and specific challenges. Part 3. Three levels of cervical cancer prevention and treatment. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(3):6–11. (In Russ.).

\*Часть 1 см.: Волгарева Г. М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 1. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(1):6–12.

Часть 2 см.: Волгарева Г. М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 2. ВПЧ-ассоциированные формы рака в России. Профилактические ВПЧ-вакцины. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):31–8.

\*Part 1 see: Volgareva G. M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 1. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers. Russian Journal of Biotherapy 2020;19(1):6–12.

Part 2 see: Volgareva G. M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 2. HPV-associated cancers in Russia. Preventive HPV vaccines. Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):31–8.

### Три рубежа борьбы с раком шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) — предотвратимое заболевание, однако это одна из основных причин смерти женщин от злокачественных новообразований в мире.

Подавляющее большинство женщин и мужчин, заражаясь при половых контактах онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ), в дальнейшем избавляются от этой инфекции. У некоторых из зараженных женщин предраковые повреждения эпителия шейки матки и РШМ развиваются на фоне хронической инфекции онкогенными ВПЧ, одним или одновременно несколькими типами этих вирусов. Латентный период между заражением вирусом и выявлением раковой опухоли может длиться 10–20 лет и более [1].

Полная программа предупреждения РШМ и контроля за заболеваемостью данной формой рака и смертностью от него, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения, включает действия на 3 рубежах:

- первичная профилактика (вакцинация подростков в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни);
- вторичная профилактика (доступность скрининга и лечение в случае, если выявлен предрак шейки матки);
- лечение РШМ (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия), а также оказание паллиативной помощи больным [2].

Введение девочкам до полового дебюта одной из 3 доступных на сегодня профилактических вакцин не защищает их от последующего инфицирования абсолютно всеми типами онкогенных ВПЧ. Вакцинации молодых женщин, практикуемые во многих странах и предупреждающие новые случаи заражения, не излечивают от уже возможно имеющейся у этих женщин ВПЧ-инфекции. В связи с этим провакцинированные девочки и женщины в дальнейшем наряду с невакцинированными должны проходить скрининг дисплазий и РШМ.

Скрининг включает визуальный осмотр, цитологический мазок и ВПЧ-тестирование. В случае положительного результата скрининга пациентке должно быть оказано лечение (электрическая, лазерная, радиоволновая или криохирургия).

В России в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» женщинам 1-й и 2-й групп здоровья (практически здоровые женщины, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении, и женщины с риском возникновения патологии репродуктивной системы) рекомендуются профилактические осмотры 1 раз в год. В соответ-

ствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» проведение цитологического исследования мазка шейки матки и цервикального канала рекомендуется с частотой 1 раз в 3 года пациенткам с 21 года до 69 лет.

Кроме этого, рекомендуется придерживаться следующего подхода к цервикальному скринингу:

- 21 год — начало скрининга;
- 21–29 лет — проведение цитологии не реже 1 раза в 3 года;
- 30–69 лет — анализ на цитологию и ВПЧ не реже 1 раза в 5 лет;
- 69 лет — конец скрининга (при условии предыдущего адекватного скрининга и при отсутствии в течение 20 лет умеренных дисплазий, CIN II).

Отечественная программа профилактики РШМ изложена в письме Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 ноября 2017 г. № 15–4/10/2–7676 о направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» [3]. Ознакомиться с его полным содержанием можно по адресу: <https://www.garant.ru/prodacts/ipo/prime/doc/71716538/>.

### Клеточный белок p16<sup>INK4a</sup> как суррогатный маркер рака шейки матки

Наметившаяся в последние десятилетия в развитых странах тенденция к снижению показателей заболеваемости РШМ и смертности от него обусловлена главным образом проведением в этих странах массового скрининга, позволяющего диагностировать ранние формы рака и предрака.

Основным скрининговым тестом в этом случае остается применяемый уже более 70 лет цитологический мазок, предложенный G. N. Papanicolaou [4] и известный как Pap-тест. Цитологическое исследование сегодня используется и при оценке эффективности профилактических ВПЧ-вакцинаций [5, 6]. Однако иногда этот тест дает как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В 1-м случае это влечет за собой необоснованное хирургическое вмешательство, психоэмоциональные стрессы для пациенток и неоправданные экономические затраты, во 2-м — запоздалое выявление опухоли, хуже поддающейся лечению. Более трудоемкое, чем приготовление и анализ цитологического мазка, гистологическое исследование (диагностическая биопсия) эффективно тоже не в 100 % случаев, поскольку по объективным причинам заключения нескольких гистологов, анализирующих один и тот же материал, иногда не совпадают [7].

В этих условиях оказалась актуальной разработка дополнительных тестов для диагностики РШМ с определением места этих тестов в системе уже имеющихся. Внимание нескольких групп исследователей, в том числе и наше, в качестве потенциального маркера неопластических изменений в клетках эпителия шейки матки привлек белок p16<sup>INK4a</sup> [8–10], ингибитор циклинзависимых киназ CDK4/6, кодируемый геном-супрессором опухолевого роста *CDKN2A* [11]. Этот ген – один из главных элементов регуляторного пути *CDK-RB-E2F*: связываясь с CDK4/6, его белковый продукт p16<sup>INK4a</sup> препятствует фосфорилированию белка pRB, последний продолжает связывать транскрипционные факторы E2F, и клетка задерживается на стадии G1, не переходя в S-фазу. *CDKN2A* в опухолях различных локализаций подвергается гомозиготным делециям, инактивируется вследствие точковых мутаций, гиперметилирования, при этом белок p16<sup>INK4a</sup> не экспрессируется [12]. Особенность РШМ состоит в том, что онкобелок E7 ВПЧ типов высокого риска инактивирует белок pRB [13]. Регуляторный путь *CDK-RB-E2F* оказывается выведенным из строя, а статус гена-супрессора *CDKN2A* и его белкового продукта становится неважен клетке, поскольку их функция осуществлялась выше в цепи передачи сигнала от произошедшей поломки, и вне зависимости от их статуса клетка с инактивированным pRB беспрепятственно минует контрольную точку клеточного цикла G1/S. Функционально активный pRB оказывает негативное воздействие на экспрессию *CDKN2A* на уровне транскрипции [14].

Иммуногистохимическое (иммуноцитохимическое) исследование экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> оказалось перспективным дополнительным методом ранней диагностики диспластических и неопластических

изменений в эпителии шейки матки, позволяющим уменьшить долю ложноотрицательных результатов традиционного Pap-теста [7–10].

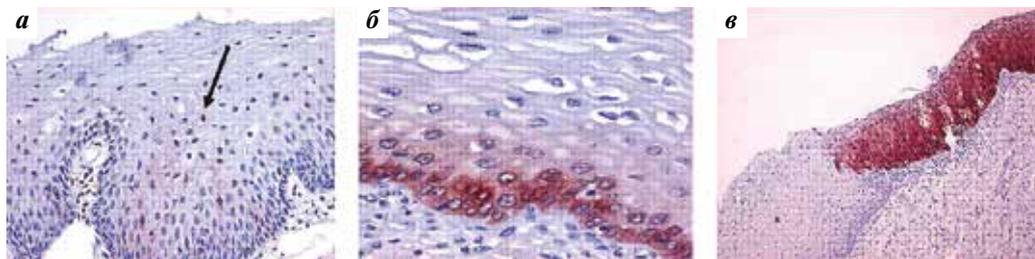
На рисунке представлены результаты детекции клеточного белка p16<sup>INK4a</sup> в дисплазиях шейки матки в иммуногистохимическом тесте.

В настоящее время этот тест успешно используется для уточнения диагноза и тактики лечения у женщин с подтвержденной инфекцией цервикального эпителия онкогенными ВПЧ и аномальными клетками в цитологическом мазке [15–17].

#### О разработке терапевтических вакцин

Предсуществовавшая в организме на момент введения профилактической вакцины ВПЧ-инфекция не излечивается с помощью этой процедуры, поскольку в зараженной клетке базального эпителия структурный белок вируса L1, мишень нейтрализующих антител, не экспрессируется. Для индивидуумов, уже инфицированных ВПЧ, профилактическая вакцина окажется полезной только в плане защиты от повторных заражений (см. «О вакцинациях «вдогонку» [18]), но не для удаления клеток, несущих геном вируса.

Создание терапевтических ВПЧ-вакцин – крайне актуальная задача в первую очередь для стран с невысоким уровнем экономического развития, где не проводится или проводится с недостаточным охватом населения профилактическая ВПЧ-вакцинация, отсутствует скрининг предраковых дисплазий шейки матки у женщин и где ВПЧ-инфекция нередко проявляется лишь в виде раковой опухоли. Разработка таких препаратов ведется, некоторые из них проходят клинические испытания. Однако на сегодня ни один из этих препаратов в практику пока не внедрен.



Выявление клеточного белка p16<sup>INK4a</sup> в дисплазиях шейки матки в иммуногистохимическом тесте: а – экспрессия вирусных генов в CIN I ограничена только дифференцированными клетками, в базальном и парабазальном слоях гиперэкспрессии p16<sup>INK4a</sup> не наблюдается, в этом повреждении продуцируется вирус (стрелкой указан койлоцит – клетка с увеличенным ядром, возникшая вследствие цитопатического действия вируса); отражает активную фазу размножения вируса, однако процесс трансформации еще не начался; б – CIN II, начался процесс трансформации: на нерегулируемую экспрессию E6/E7 указывает гиперэкспрессия p16<sup>INK4a</sup> в базальном и парабазальном клеточных слоях; в – в ходе прогрессии к тяжелой дисплазии (CIN III) p16<sup>INK4a</sup>-положительные клетки распространяются в промежуточные и поверхностные слои эпителия

Detection of cellular protein p16<sup>INK4a</sup> in cervical dysplasias by means of immunohistochemistry: а – viral genes' expression in CIN I is limited only to differentiated cells, p16<sup>INK4a</sup> is not overexpressed in basal and parabasal layers, virus is replicated in the injury (the arrow indicates koilocyte – a cell with an enlarged nucleus, appearing as a result of viral cytopathic action); reflects the active phase of viral replication), though transformation has not begun yet; б – CIN II, transformation has begun: p16<sup>INK4a</sup> overexpression in basal and parabasal cell layers indicates unregulated E6/E7 expression; в – while progressing to severe dysplasia (CIN III), p16<sup>INK4a</sup>-positive cells spread to the intermediate and superficial layers of the epithelium

Идеальными мишенями для разработки терапевтических ВПЧ-вакцин признаны онкогены *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого риска, поскольку они постоянно экспрессируются в ВПЧ-индуцированных тяжелых дисплазиях и карциномах. Замедление прогрессии этих новообразований и спонтанный клиренс наблюдаются при выраженном клеточном иммунном ответе, обеспечиваемом Т-хелперами, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клетками соответственно [19, 20].

Значимую роль в распознавании клеток, зараженных ВПЧ, играют присутствующие в эпителии антигенпрезентирующие дендритные клетки, которые стимулируют CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клетки. Основанные на дендритных клетках терапевтические ВПЧ-вакцины представляют собой либо клетки, нагруженные ВПЧ-специфическим белковым антигеном, либо клетки, в которые были трансдуцированы соответствующие гены ВПЧ, начинающие экспрессироваться в этих клетках, – подготовленная таким образом дендритная вакцина вводится пациенту [21, 22]. Однако основанные на дендритных клетках терапевтические ВПЧ-вакцины имеют ряд ограничений: необходимость получения от каждого конкретного пациента достаточного количества дендритных клеток и, как следствие, высокую зависимость данной технологии от методик культивирования клеток *in vitro*, большие затраты труда и времени на приготовление индивидуального препарата, высокую стоимость и т. д. Перечисленные обстоятельства дают основание специалистам сомневаться в практической значимости этих разработок для проведения широкомасштабных терапевтических ВПЧ-вакцинаций [23].

Приведем 2 примера терапевтических ВПЧ-вакцин, в настоящее время находящихся в III фазе клинических испытаний. Живая аттенуированная вакцина на основе бактерии *Listeria monocytogenes*, секретирующая E7 ВПЧ типа 16, при внутривенном введении оказалась сравнительно безопасной и вызывала уменьшение размеров опухоли у некоторых больных инвазивным РШМ. ДНК-вакцина, представляющая собой плазмиду, включающую гены *E6* и *E7* ВПЧ типов 16 и 18, вводилась внутримышечно пациенткам с тяжелыми дисплазиями шейки матки, после чего по месту инъекции давался небольшой электрический разряд (так называемая электропорация *in vivo*). Процедура оказалась хорошо переносимой, у пациенток было отмечено образование ВПЧ-специфических CD8<sup>+</sup>-Т-клеток [23].

### Заключение

Важнейшим результатом работ, посвященных папилломавирусному канцерогенезу, стало создание профилактических вакцин: 2-валентной церварикс, 4-валентной гардасил и 9-валентной Gardasil 9. Эти

препараты безопасны, иммуногенны и эффективны в отношении ВПЧ-инфекций и состояний, предшествующих РШМ.

Получение ответов на некоторые вопросы, связанные с применением этих вакцин, потребует многолетних наблюдений. Так, оценка реальной эффективности этих вакцин в отношении собственно РШМ пока не может быть дана, поскольку латентный период между ВПЧ-инфицированием цервикального эпителия и возникновением рака может составлять несколько десятилетий. По предварительным оценкам, церварикс и гардасил при введении их девочкам до начала сексуальных контактов предупредят до 70 % случаев РШМ, а Gardasil 9 – около 90 %.

Пока неясно, насколько длительно сохраняются в организме вакцинированных антитела к ВПЧ и не понадобятся ли по прошествии ряда лет повторные прививки.

Открытым остается и вопрос, не произойдет ли в будущем на уровне популяции замещение одних типов онкогенных ВПЧ другими, на сегодня минорными и поэтому не вошедшими ни в одну из созданных вакцин, если удастся достигнуть широкого охвата населения профилактическими ВПЧ-вакцинациями.

Комплекс проблем встает перед врачами и биологами с установлением того факта, что в некоторых семьях имеет место вертикальная передача онкогенных ВПЧ от родителей новорожденным детям. Такие дети образуют группу повышенного риска развития ВПЧ-ассоциированных карцином головы и шеи, а также аногенитальной сферы. Очевидно, что важно активно выявлять таких детей, совершенствовать методы наблюдения за ними в клинике, исследовать особенности формирования у них иммунитета к ВПЧ-инфекциям, проверять, насколько эффективной окажется профилактическая вакцинация этих детей, изучать их заболеваемость другими инфекционными болезнями.

Целесообразность включения той или иной прививки в национальный календарь вакцинаций находится в компетенции органов здравоохранения и определяется среди прочего финансовыми возможностями. Уместно в связи с этим упомянуть, что, согласно экспертным оценкам, стоимость комплексного лечения 1 случая РШМ в России составляет около 1,1 млн руб.

Профилактическая вакцинация не избавляет от предшествующей инфекции онкогенными ВПЧ. Создание терапевтических вакцин против ассоциированных с онкогенными ВПЧ заболеваний остается крайне актуальной задачей. В настоящее время несколько терапевтических ВПЧ-вакцин проходят клинические испытания.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для снижения заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных

болезней профилактическую ВПЧ-вакцинацию следует сопровождать программами скрининга, целесообразно включение в национальный календарь прививок вакцинации подростков обоих полов.

Полная программа предупреждения РШМ и контроля за заболеваемостью данной распространенной формой рака и смертностью от него, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения, включает первичную профилактику (вакцинация подростков в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни), вторичную профилактику (доступность скрининга и лечение, если выявлен предрак шейки матки), лечение РШМ (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия) и оказание паллиативной помощи больным.

В России наблюдается тревожная тенденция: за период 2005–2015 гг. увеличались показатели за-

болеваемости женщин РШМ и смертности от него, в возрастной группе 30–39 лет смертность от РШМ вышла на 1-е место среди всех причин смерти женщин от злокачественных новообразований. В этот период возросла также заболеваемость некоторыми другими ВПЧ-ассоциированными формами аногенитального рака и рака головы и шеи.

Для контроля за распространением ВПЧ-инфекции в популяции и снижения уровня заболеваемости ВПЧ-ассоциированными формами рака, в первую очередь РШМ, и смертности от этих онкологических заболеваний в России весьма актуально включение профилактической ВПЧ-вакцинации в национальный календарь прививок, а также внедрение в практику здравоохранения программ скрининга РШМ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses. V. 90. Lyon, 2007.
- WHO. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. 2<sup>nd</sup> edn; Geneva, 2014. 394 p. Available by: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953\\_eng.pdf;jsessionid=8FBB1D11A1D2A2B688F33202B9EBC48?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf;jsessionid=8FBB1D11A1D2A2B688F33202B9EBC48?sequence=1).
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. № 15-4/10/2-7676 о направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». 2017. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/>. [Adamyanyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 2, 2017, No 15-4/10/2-7676 on prescription of clinical recommendations (treatment protocol) "Benign and precancerous cervical diseases with the attitude to cancer prevention". 2017. (In Russ.). Available by: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71716538/>.
- Papanicolaou G.N. A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 1942;95(2469):438–9. DOI: 10.1126/science.95.2469.438.
- El-Zein M., Richardson L., Franco E.L. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol* 2016;76(Suppl. 1):62–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.020.
- Canfell K., Caruana M., Gebski V. et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med* 2017;14(9):1002388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002388.
- Klaes R., Benner A., Friedrich T. et al. p16<sup>INK4a</sup> immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26(11):1389–99. DOI: 10.1097/0000478-200211000-00001.
- Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998;153(6):1741–8. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65689-1.
- Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92(2):276–84. DOI: 10.1002/ijc.1174.
- Volgareva G., Zavalishina L., Andreeva Yu. et al. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer* 2004;4:58. DOI: 10.1186/1471-2407-4-58.
- Serrano M., Hannon G., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK<sub>4</sub>. *Nature* 1993;366(6456):704–7. DOI: 10.1038/366704a0.
- Ruas M., Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378(2):115–77. DOI: 10.1016/S0304-419X(98)00017-1.
- Dyson N., Howley P.M., Münger K., Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243(4893):934–7. DOI: 10.1126/science.2537532.
- Lowe S.W., Sherr C.J. Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13(1):77–83. DOI: 10.1016/S0959-437X(02)00013-8.
- Kishore V., Patil A.G. Expression of p16INK4A protein in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of uterine cervix. *J Clin Diagn Res* 2017;11(9):17–20. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29394.10644.
- Yu L.L., Guo H.Q., Lei X.Q. et al. p16/Ki-67 co-expression associates high risk human papillomavirus persistence and cervical histopathology: a 3-year cohort study in China. *Oncotarget* 2016;7(40):64810–9. DOI: 10.18632/oncotarget.11705.
- Sun H., Shen K., Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. *Cancer Manag Res* 2019;11:1817–27. DOI: 10.2147/CMAR.S195349.
- Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть 2. ВПЧ-ассоциированные формы рака

- в России. Профилактические вакцины. Российский биотерапевтический журнал 2020;19(2):31–8. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-31-38. [Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part 2. HPV-associated cancers in Russia. Preventive HPV vaccines. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;19(2):31–8. (In Russ.)].
19. Thomas K.J., Smith K.L., Youde S.J. et al. HPV16 E6 29–38-specific T cells kill cervical carcinoma cells despite partial evasion of T-cell effector function. *Int J Cancer* 2008; 122(12): 2791–9. DOI: 10.1002/ijc.23475.
20. Van der Burg S.H., Melief C.J. Therapeutic vaccination against human papilloma virus induced malignancies. *Curr Opin Immunol* 2011;23(2):252–7. DOI: 10.1016/j.coi.2010.12.010.
21. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J. et al. Therapeutic vaccines for cervical cancer: dendric cell-based immunotherapy. *Curr Pharm Des* 2005;11(27):3485–500. DOI: 10.2174/138161205774414565.
22. Palucka K., Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity* 2013;39(1):38–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.004.
23. Chabeda A., Yanez R.J.R., Lamprecht R. et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res* 2018;5:46–58. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.12.006.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 03.04.2019. **Принята к публикации:** 30.06.2020.  
**Article submitted:** 03.04.2019. **Accepted for publication:** 30.06.2020.