

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-27-33>

Папилломавируснезависимый плоскоклеточный рак шейки матки

Г.М. Волгарева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

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

В мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев рака шейки матки (РШМ), более 300 тыс. женщин ежегодно умирают от этого заболевания. Наиболее распространенной формой РШМ является плоскоклеточный рак. Этиологическими агентами РШМ признаны вирусы папилломы человека (ВПЧ) определенных типов. Точка зрения, согласно которой все случаи РШМ являются ВПЧ-положительными, до недавнего времени была очень популярна среди исследователей. Она основывалась прежде всего на методических трудностях выявления «настоящего» ВПЧ-отрицательного РШМ. Ввиду того, что группа вирусов папиллом многочисленна и гетерогенна, тот факт, что в конкретном исследовании обнаруживалось менее 100 % ВПЧ-положительных образцов, представлялось резонным объяснять недостатками системы детекции, иными словами, тем, что имелся ложно-отрицательный результат. По мере совершенствования методов обнаружения ДНК ВПЧ существование ВПЧ-независимого РШМ в 2020 г. было официально признано Всемирной организацией здравоохранения. Эти карциномы весьма редки, они трудно диагностируются, поэтому обнаруживаются на поздних стадиях; имеются отдельные сообщения о более тяжелом клиническом течении таких случаев, чем ВПЧ-положительного РШМ, они часто неоперабельны. Данная форма РШМ, очевидно, не исчезнет после введения программ массовой профилактической вакцинации подростков. Рассмотрению некоторых методических моментов, связанных с обнаружением ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного РШМ, а также известных в настоящее время особенностей данной формы рака посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, шейка матки, папилломавируснезависимый рак шейки матки, особенность

Для цитирования: Волгарева Г.М. Папилломавируснезависимый плоскоклеточный рак шейки матки. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(1):27–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-27-33>

Papillomavirus-independent squamous cell cervical cancer

Galina M. Volgareva

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Galina Mikhaylovna Volgareva galina.volgareva@ronc.ru

Over 500,000 new cervical cancer (CC) cases are recorded annually around the world, and more than 300,000 women die from this disease. Squamous cell carcinoma is the most common CC form. Human papilloma viruses (HPV) of certain types are recognized etiological agents of CC. The viewpoint that all CC cases are HPV-positive was very popular among researchers until recently. Chiefly it was based on technical problems with detection of “genuine” HPV-negative CC. Due to multiplicity and heterogeneity of the HPV group it seemed reasonable to explain the fact that less than 100 % of HPV-positive samples were registered in a certain study by detection system inadequacy, in other words that a false-negative result was the case. As HPV DNA detection methods had been improved the existence of HPV-independent CC was officially recognized by the World Health Organization in 2020. These carcinomas are rather rare, difficult to diagnose, thus detected at advanced stages; there are some communications on a more severe clinical course of such cases in comparison with HPV-positive ones, they are frequently inoperable. It seems the given CC form will not disappear with the introduction of programs of mass preventive adolescent vaccinations. The review deals with some technical items of HPV-negative squamous CC detection as well as with the known peculiarities of this cancer type.

Keywords: squamous cell cancer, cervix uteri, papillomavirus-independence, peculiarities

For citation: Volgareva G.M. Papillomavirus-independent squamous cell cervical cancer. Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy 2025;24(1):27–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-27-33>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире зарегистрировано 604 127 новых случаев рака шейки матки (РШМ), что составило 3,1 % всех случаев злокачественных новообразований различных локализаций; умерла 341 831 женщина (3,4 % всех случаев смерти от рака). В мировых рейтингах заболеваемости и смертности женщин РШМ занимает 4-е место (6,5 и 7,7 % всех локализаций соответственно) [1].

Этиологическими агентами РШМ являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) 12 типов – так называемых типов высокого онкогенного риска [2–4].

Локализация развития РШМ – канал шейки матки (ШМ) (цервикальный канал), соединяющий матку и влагалище. Этот канал разделяется на экзо- и эндоцервикс, первый выстлан многослойными плоскими эпителиальными клетками, второй – простым колончатый эпителием. В эндоцервикальном канале эти 2 вида эпителия смыкаются, образуя «зону трансформации». Эта зона – наиболее вероятная область возникновения РШМ, поскольку именно здесь развивается предраковая трансформация клеток на фоне хронической инфекции ВПЧ. Существуют 2 основные гистологические разновидности РШМ – плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Плоскоклеточный рак развивается из плоскоклеточного эпителия экзоцервикса, он составляет не менее 75 % случаев РШМ; аденокарцинома – из железистых клеток эндоцервикса, на ее долю приходится до 25 % случаев РШМ [5].

Существование ВПЧ-независимого плоскоклеточного РШМ до недавнего времени подвергалось сомнению. Некоторые причины этого сомнения мы рассмотрим далее. Однако в 2020 г. ВОЗ признала существование редкого ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного РШМ [6].

Недостаточность внимания к ВПЧ-независимому РШМ при изучении карцином ШМ (КШМ) отметили в 2022 г. J.-E. Lee и соавт. [7]. При введении ключевых слов “cervical cancer” они получили в PubMed 49 868 ответов начиная с 1983 г.; при введении же 2 поисковых терминов: “HPV negative” и “cervical cancer” – нашлось 729 статей, т.е. 1,46 % всех публикаций о РШМ в PubMed. Ориентируясь на показатели 3–8 % ВПЧ-отрицательных КШМ, сообщаемые разными авторами, J.-E. Lee и соавт. указали, что это менее 1/3 той доли, которую составляет ВПЧ-независимый РШМ среди всех случаев данного заболевания.

Рассмотрению известных на сегодня особенностей этой разновидности плоскоклеточного РШМ посвящен настоящий обзор. Одна из трудностей при решении поставленной задачи обусловлена редкостью данной формы КШМ, вследствие чего оригинальные работы здесь обычно представлены описанием единичных или немногих случаев.

Частота ВПЧ-отрицательного рака шейки матки

В большинстве образцов РШМ исследователи обнаруживают ДНК ВПЧ, однако часть случаев, как правило, остается ВПЧ-отрицательной. Так, в многоцентровом исследовании, охватившем 22 страны и более 1000 случаев РШМ, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволявшей обнаруживать генетический материал 25 типов ВПЧ, включая все канцерогенные типы, исследователи выявили ДНК ВПЧ в 93 % образцов РШМ; результаты, полученные на материалах из разных стран, по данному показателю существенно не различались [8]. Предположив, что 93 % ВПЧ-положительных случаев для РШМ – заниженный показатель вследствие недостаточного качества изученных образцов и/или отсутствия в некоторых из них фрагмента гена *L1* ВПЧ, утраченного при интеграции генома вируса в хромосомы человека (а именно данный ген являлся мишенью при амплификации в предыдущих тестах), исследователи повторно протестировали ВПЧ-отрицательные материалы. При этом был заново проведен гистологический анализ материалов, в ходе которого из изучаемой выборки исключено несколько образцов, дополнительно были использованы серологический тест, а также 3 варианта ПЦР к разным генам вируса. В итоге уточненный показатель ДНК ВПЧ-положительности составил 99,7 % [9].

О том, что многие так называемые ВПЧ-отрицательные случаи РШМ в действительности являются ложноотрицательными, свидетельствуют результаты исследований нескольких групп, осуществивших повторный анализ таких случаев [10–12]. Первоначально они были охарактеризованы как ВПЧ-отрицательные на основании популярного в клинике метода гибридного захвата – Hybrid Capture 2 (позволяет выявлять 20 типов ВПЧ, включая все канцерогенные). Повторное тестирование проводили в более чувствительном тесте – ПЦР, как правило, с несколькими видами праймеров к рамке *L1*; этому тестированию предшествовал повторный патоморфологический

анализ этих образцов, в ходе которого часть материалов были признаны неадекватными и исключены из исследований. При повторном тестировании многие случаи, первоначально охарактеризованные как вирус-отрицательные, оказывались содержащими ДНК ВПЧ. Было замечено, что в ряде случаев продукт амплификации обнаруживали только на поздних циклах реакции; иногда для этого требовалось перейти к амплификации продукта меньшего размера [12]. О постепенном уменьшении доли ложноотрицательных случаев РШМ по мере совершенствования методов детекции ВПЧ свидетельствуют результаты метаанализа, проведенного N. Li и соавт. [13]. Работа этих авторов, охватившая приблизительно 31 тыс. случаев РШМ (243 оригинальных исследования), позволила выявить постепенное снижение ВПЧ-отрицательных образцов с 14,1 % в 1990–1999 гг. до 7,1 % – в 2006–2010 гг. Это снижение N. Li и соавт. объясняют как увеличением чувствительности тестов, используемых для обнаружения вирусов папилломы, так и возрастанием точности диагностики нецервикального рака.

Точные цифры, отражающие частоту ВПЧ-отрицательного РШМ, до настоящего времени значительно варьируют в сообщениях разных авторов; одной из причин вариабельности, помимо уже упомянутых ранее, является то, что нередко приводится интегральный показатель для разных гистологических типов РШМ, тогда как установлено, что папиллома-вирусы достоверно чаще обнаруживаются в наиболее распространенном плоскоклеточном РШМ, чем в аденогенном. Например, в обзоре H. Yoshida и соавт. находим для плоскоклеточного РШМ значение ВПЧ-положительности в интервале 87–100 %, для эндоцервикальных аденокарцином обычного типа – 82–100 %, а для более редких аденокарцином (серозных, эндометриоидных, светлоклеточных, аденокарцином ШМ желудочного типа) – не более 30 % [14]. В исследовании ракового генома, проведенном с помощью полноэкзомного секвенирования в рамках проекта «Атлас» (The Cancer Genome Atlas, TCGA project), изучены геномы 178 образцов КШМ, в том числе 144 плоскоклеточных, 31 аденокарциномы и 3 аденоплоскоклеточных карцином. В 5 % случаев они оказались ВПЧ-отрицательными [15]. Очевидно, что в практической работе клинической лаборатории использованный в этом исследовании метод обнаружения генома ВПЧ недоступен. В условиях бюджетных ограничений может быть применена мультиплексная ПЦР, которая позволяет обнаруживать ДНК 20 типов ВПЧ, включая все канцерогенные [16].

Случаи ВПЧ-независимого плоскоклеточного рака шейки матки

Одно из первых известных нам сообщений, авторы которого предприняли целенаправленный

поиск ВПЧ-независимого плоскоклеточного РШМ, принадлежит С. Morrison и соавт. [17]. Свое ретроспективное исследование они провели в крупной медицинской клинике, где среди сотен историй болезни пациенток с РШМ обнаружили 5 случаев, имевших диагноз, не связанный с РШМ, – «лейомиома матки» (1 случай), «влагалищный свищ» (2 случая), «выпадение матки» (2 случая); у этих больных непосредственно на операционном столе в ходе операции по удалению матки были выявлены очень крупные сильно ороговевшие, сохранившие некоторые черты дифференцировки плоского эпителия (обычно отсутствующие в ВПЧ-положительном РШМ) инвазивные КШМ. Возраст этих больных составлял от 47 до 78 лет, средний – 59 лет. Прилегающие к опухолям нормальные ткани этих женщин также были кератинизированы. Все 5 пациенток оказались неоперабельными из-за выраженной инвазии опухоли в окружающие органы, при этом С. Morrison и соавт. не выявили у них ни признаков прорастания опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды, ни метастазов. Опухоли характеризовались минимальной атипией клеток. Такие черты биологии опухоли, как выраженная инвазия в соседние органы при отсутствии метастазирования, нетипичны для ВПЧ-положительного РШМ. У всех 5 больных в цервикальном эпителии отсутствовали диспластические изменения, обычно сопутствующие хронической ВПЧ-инфекции; 4 пациентки имели благоприятную предысторию цитологических обследований на РШМ (по тесту Папаниколау), у 1 больной в этом мазке были обнаружены клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance). Проведено комплексное молекулярно-биологическое исследование архивных образцов опухолей этих больных с использованием 3 методов: гибридизации *in situ* с зондами к 30 типам ВПЧ, включая все типы высокого канцерогенного риска, ПЦР *in situ* с консенсусными праймерами к рамке *L1* с последующей гибридизацией *in situ*, а также ПЦР с обратной транскрипцией *in situ*, в которой использовали праймеры к 6 канцерогенным типам ВПЧ. Результаты свидетельствовали об отсутствии генетического материала ВПЧ в этих образцах. Параллельно в тех же тестах проанализированы 72 образца умеренно- или низкодифференцированных КШМ; ВПЧ здесь был выявлен в 100 % случаев. В некоторых из этих образцов, послуживших положительным контролем, авторы наблюдали группы ороговевших опухолевых клеток, однако ни в одном случае здесь не имелось массивной кератинизации опухолевой ткани и ороговления смежных с опухолью нормальных тканей. Таким образом, С. Morrison и соавт. описали редкую и крайне трудно диагностируемую цитологически и патоморфологически разновидность плоскоклеточного РШМ.

Источники ложноотрицательных результатов при детекции вирусов папилломы человека в карциномах шейки матки

Попытку систематизировать возможные причины ложноотрицательных результатов при детекции ВПЧ в РШМ предприняли Н. Yoshida и соавт. [14]. Исследователи называют следующие причины:

1. Утрату того фрагмента генома ВПЧ, амплификация которого осуществляется в ПЦР, в ходе интеграции этого генома в хозяйский геном. Случай, при которых произошла утрата части рамки *L1* в ходе интеграции, окажутся ложноотрицательными, если тесты охватывают только рамку *L1*. Предлагаемый авторами выход: использовать также стандартный метод, охватывающий область *E6/E7* генома вируса.
2. Очень низкую вирусную нагрузку при латентной ВПЧ-инфекции. Так, известно, что у менее чем 0,1 % ВПЧ-отрицательных случаев через 3–5 лет развивается тяжелая дисплазия или РШМ. Авторы рекомендуют использовать иммуногистохимический тест на p16^{INK4a} (суррогатный маркер активности онкогена *E7* канцерогенных папилломавирусов) или гибридизацию *in situ* на ВПЧ.
3. Необнаружимый (undetectable) РШМ, вызванный ВПЧ, не относящимися, по современным представлениям, к типам высокого онкогенного риска. Примерно 1–2 % случаев РШМ ассоциированы с ВПЧ, не относящимися к типам высокого риска. Неонкогенные ВПЧ могут присутствовать в исследуемой ткани вследствие смешанной инфекции. Помочь, по мнению этих авторов, может использование комплекса методов при тестировании.
4. Неадекватный забор материала, различные нарушения, предшествующие постановке теста. Ложноотрицательные результаты тестирования нередко получают при плохом качестве изучаемого материала, недостаточном количестве опухолевых клеток, плохой фиксации материала. Выход: проводить тщательный контроль соответствующих этапов работы, не допускать деградации ДНК.

Помимо собственно ложноотрицательных результатов при попытках обнаружения ВПЧ в РШМ, данные могут быть отрицательными также вследствие ошибочной диагностики КШМ. Н. Yoshida и соавт. отмечают 2 такие возможности:

1. Карцинома эндометрия с плоскоклеточной дифференцировкой может быть ошибочно интерпретирована как РШМ. Выход: использовать панель антител в иммуногистохимическом тесте, включая p16^{INK4a}, в сложных случаях – гибридизацию *in situ* на ВПЧ.
2. Метастазы в ШМ. Карцинома фаллопиевых труб, а также мелкоклеточный рак легкого и некото-

рые другие карциномы иногда метастазируют в ШМ. Метастазирование в ШМ – редкое явление. Немногие описанные в литературе случаи часто не содержат четких описаний, на основании которых можно однозначно заключить, что речь идет именно о метастазе, а не о непрерывном распространении на ШМ карциномы, поразившей один из соседних органов.

N.R. Lemoine и P.A. Hall провели в Лондонском госпитале повторный анализ гистологических материалов и документации по поводу вторичных опухолей в ШМ за 65 лет начиная с 1919 г. После исключения всех сомнительных и спорных случаев им удалось выявить 33 случая метастазирования в ШМ: 12 карцином яичников, 10 опухолей толстой кишки, 5 карцином желудка, 4 опухоли молочной железы, 1 почечно-клеточную карциному, 1 переходно-клеточную карциному почечной лоханки [18]. Во избежание таких диагностических ошибок Н. Yoshida и соавт. настаивают на необходимости внимательного анализа клинических и радиологических данных, результатов иммуногистохимического теста и/или гибридизации *in situ* на ВПЧ [14].

Предраковые изменения эпителия, предшествующие или сопутствующие папилломавируснезависимому раку шейки матки

Признание ВОЗ ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного РШМ как самостоятельной формы онкологического заболевания женщин, однако, не сопровождалось таковым сопутствующих этой карциноме ВПЧ-отрицательных предраковых нарушений, подобных дисплазиям, известным для ВПЧ-положительных карцином [6]. Отсутствие таких нарушений до недавнего времени считали отличительной особенностью ВПЧ-независимого РШМ, затрудняющей диагностику данной формы рака. Это мнение подвергли важному уточнению австрийские морфологи, описавшие ВПЧ-независимые предраковые неоплазии, предшествующие и/или сопутствующие ВПЧ-отрицательному плоскоклеточному РШМ [19, 20]. Соответствующие новообразования, всего 6 случаев, они обнаружили ретроспективно, после того, как был поставлен диагноз ВПЧ-независимого плоскоклеточного РШМ. Авторы убедительно продемонстрировали отсутствие генетического материала ВПЧ в раковых и диспластических клетках с помощью 3 методов:

- 1) ПЦР с использованием коммерческого набора, позволявшего обнаруживать ДНК папилломавирусов 32 типов, включая все канцерогенные;
- 2) детекции мРНК онкогенов *E6/E7* 14 типов ВПЧ, включая все канцерогенные, с помощью коммерческого набора;
- 3) полногеномного секвенирования.

Эти предраковые нарушения представляли собою обширные недифференцированные базалоидные или высокодифференцированные ороговевающие интраэпителиальные разрастания толщиной от 3 до 20 клеточных слоев. Авторы пришли к заключению о том, что предраковые нарушения при ВПЧ-независимом РШМ существуют, и предложили выделять среди них 2 разновидности:

- 1) ВПЧ-отрицательные мутантные по *TP53* высокодифференцированные нарушения (для них ими было предложено обозначение d-CIN);
- 2) ВПЧ-отрицательные содержащие p53 дикого типа верруциформные (бородавчатые) нарушения.

Патоморфологические и клинические особенности папилломавируснезависимого плоскоклеточного рака шейки матки

ВПЧ-независимый плоскоклеточный РШМ определен в классификации ВОЗ от 2020 г. как ВПЧ-независимая плоскоклеточная опухоль со стромальной и/или экзофитной инвазией [6]. Несмотря на то что эта форма рака встречается значительно реже, чем ВПЧ-положительный РШМ, внимание к ней со стороны врачей обусловлено более тяжелым клиническим течением данного заболевания по сравнению со случаями ВПЧ-положительной карциномы [21–24]. В подтверждение этого тезиса в табл. 1 приводим данные, полученные I. Nicolas и соавт. [23].

Эта работа была выполнена на обработанных формалином и парафином опухолевых тканях, которые получали при биопсии или хирургической операции. ВПЧ-статус образцов проверяли в ПЦР с праймерами SPF10 к рамке *L1* с помощью коммерческого набора, позволявшего обнаруживать ВПЧ 32 типов, включая все канцерогенные; некоторые материалы, оказавшиеся ВПЧ-отрицательными в 1-м тесте, проверили также в мультиплексной ПЦР с праймерами к онкогенам *E6/E7* ВПЧ 14 типов, в том числе всех канцерогенных. Итоговая выборка оказалась состоящей из 156 ВПЧ-положительных и 12 ВПЧ-отрицательных плоскоклеточных КШМ. Все ВПЧ-отрицательные опухоли обнаружены у пациенток на основании клинических симптомов (кровотечения, боль в животе), при этом аномалий в цитологическом исследовании (мазке по Папаниколау) ни в одном из этих случаев не было зафиксировано. На момент обнаружения ВПЧ-отрицательные опухоли имели достоверно большие размеры, чем ВПЧ-положительные; они, как правило, соответствовали более поздним стадиям по FIGO ($p = 0,04$), и достоверно реже давали положительный результат в иммуногистохимическом тесте на p16^{INK4a}. Безрецидивная выживаемость больных с ВПЧ-отрицатель-

ными плоскоклеточными КШМ была достоверно ниже аналогичного показателя для пациенток с ВПЧ-положительными опухолями: в среднем 47,6 мес по сравнению с 130,7 мес ($p < 0,01$). Общая выживаемость также была значимо ниже у больных из 1-й группы: 70,0 мес по сравнению с 150,0 мес у пациентов 2-й группы ($p = 0,04$). При многомерном анализе с худшим прогнозом оказались достоверно связаны поздняя стадия по FIGO и метастазы в лимфатические узлы.

Особенности молекулярного профиля папилломавируснезависимого рака шейки матки

До настоящего времени химиотерапевтическое лечение назначается больным РШМ независимо от ВПЧ-статуса опухоли. Результаты нескольких работ, преследовавших цель установить молекулярно-генетические особенности ВПЧ-независимого РШМ, открывают перспективу для перехода к таргетному лечению КШМ [15, 24]. Так, анализ геномных и транскриптомных профилей РШМ, проведенный F. Ruiz и соавт., показал, что в ВПЧ-отрицательном РШМ, в отличие от ВПЧ-положительного, значимые мутации (significantly mutated genes) обнаруживаются в генах *TP53*, *ARID1A*, *PTEN*, *ARID5B*, *CTNNB1*, *CTCF* и *CCND1* [24]. Выборка образцов РШМ, на которой были получены эти результаты, на 80 % состояла из плоскоклеточных карцином. Все перечисленные гены ответственны за контроль продвижения клетки из одной стадии клеточного цикла в другую. В опытах *in vitro* эти авторы показали, что палбоциклиб, препарат из группы ингибиторов протеинкиназ, может явиться перспективным средством для лечения ВПЧ-независимого РШМ.

Заключение

Существование ВПЧ-независимого плоскоклеточного РШМ – факт, признанный ВОЗ. Несмотря на редкость встречаемости данной формы РШМ, внимание медицинского сообщества к ней необходимо. ВПЧ-отрицательный плоскоклеточный РШМ диагностируется, как правило, значительно труднее, чем ВПЧ-положительный; больные нередко оказываются неоперабельными. Они характеризуются меньшей, чем при ВПЧ-положительном плоскоклеточном РШМ, безрецидивной и общей выживаемостью. Имеются ограниченные данные о том, что для ВПЧ-независимого плоскоклеточного РШМ характерны предраковые дисплазии. Появляются сообщения об особенностях молекулярного профиля ВПЧ-отрицательного плоскоклеточного РШМ, что открывает перспективу для его таргетного лечения.

Таблица 1. Клинические и гистологические характеристики больных плоскоклеточным раком шейки матки в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли [23]

Table 1. Clinical and histological characteristics of the patients with squamous cell cervical cancer in relation to the HPV-status of the tumor [23]

Параметр* Parameter*	Пациенты Patients		p
	ВПЧ-отрицательные (n = 12) HPV-negative (n = 12)	ВПЧ-положительные (n = 156) HPV-positive (n = 156)	
Возраст, лет Age, years	61 (15)	52 (15)	0,65
Клиническое проявление Clinical presentation клинические симптомы clinical symptoms аномальный мазок по Папаниколау abnormal Papanicolaou test	12 (100,0)	98 (63,0)	<0,01
	0 (0,0)	58 (37,0)	–
			–
Иммуногистохимия p16 ^{INK4a} Immunohistochemistry of p16 ^{INK4a} положительные positive отрицательные negative	7 (58,0)	151 (97,0)	<0,01
	5 (42,0)	5 (3,0)	–
			–
Размер опухоли, мм Tumor size, mm	54,8 (25,3)	38,2 (21,1)	0,01
Стадия FIGO FIGO stage ранняя (IA–IB1) early (IA–IB1) поздняя (IB2–IV) advanced (IB2–IV)	1 (8,0)	59 (38,0)	0,04
	11 (92,0)	97 (62,0)	–
			–
Рецидив Relapse	5 (42,0)	32 (21,0)	0,08
Метастазы в лимфатические узлы Lymph node metastases	8 (67,0)	62 (40,0)	0,06

*Показатели представлены в абсолютных значениях и процентах (в скобках), для возраста и размера опухоли – в средних арифметических величинах и их стандартном отклонении (в скобках).

Примечание. FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians) – Международная федерация гинекологов и акушеров.

*Indicators are presented in absolute values and percentages (in parentheses), for age and tumor size in arithmetic mean values and standard deviation (in parentheses).

Note. FIGO – International Federation of Gynecologists and Obstetricians.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Durst M., Gissmann L., Ikenberg H., zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(12):3812–5. DOI: 10.1073/pnas.80.12.3812
- Zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc)* 2008;73(5):498–503. DOI: 10.1134/s0006297908050027
- IARC (International Agency for Research on Cancer, World Health Organization) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human Papillomaviruses. Lyon, 2007; 672 p.
- Small W. Jr, Bacon M.A., Bajaj A. et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer* 2017;123(13):2404–12. DOI: 10.1002/cncr.30667

6. WHO classification of tumours. Female genitalial tumours. Vol. 4. WHO classification of tumours. 5th ed. Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2020; 632 p.
7. Lee J.-E., Chung Y., Rhee S., Kim T.-H. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer. *BMB Rep* 2022;55(9):429–38. DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.042
8. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796–802. DOI: 10.1093/jnci/87.11.796
9. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–9. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
10. Petry K.U., Liebrich C., Luyten A. et al. Surgical staging identified false HPV-negative cases in a large series of invasive cervical cancers. *Papillomavirus Res* 2017;4:85–9. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.10.003
11. Tao X., Zheng B., Yin F. et al. Polymerase chain reaction human papillomavirus (HPV) detection and HPV genotyping in invasive cervical cancers with prior negative HC2 test results. *Am J Clin Pathol* 2017;147(5):477–83. DOI: 10.1093/ajcp/aqx027
12. Kaliff M., Karlsson M.G., Sorbe B. et al. HPV-negative tumors in a Swedish cohort of cervical cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(3):279–88. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000612
13. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128(4):927–35. DOI: 10.1002/ijc.25396
14. Yoshida H., Shiraishi K., Kato T. Molecular pathology of human papilloma virus-negative cervical cancers. *Cancers (Basel)* 2021;13(24):6351. DOI: 10.3390/cancers13246351
15. Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378–84. DOI: 10.1038/nature21386
16. Romero-Pastrana F. Detection and typing of human papilloma virus by multiplex PCR with type-specific primers. *ISRN Microbiol* 2012;2012:186915. DOI: 10.5402/2012/186915
17. Morrison C., Catania F., Wakely P. Jr, Nuovo G.J. Highly differentiated keratinizing squamous cell cancer of the cervix. A rare, locally aggressive tumor not associated with human papillomavirus or squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1310–5. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00013
18. Lemoine N.R., Hall P.A. Epithelial tumors metastatic to the uterine cervix. A study of 33 cases and review of the literature. *Cancer* 1986;57(10):2002–5. DOI: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2002::aid-cncr2820571021>3.0.co;2-l
19. Regauer S., Reich O., Kashofer K. HPV-negative squamous cell carcinomas of the cervix with special focus on intraepithelial precursor lesions. *Am J Surg Path* 2022;46(2):147–58. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001778
20. Regauer S., Reich O. The histologic and molecular spectrum of highly differentiated HPV-independent cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Path* 2023;47(8):942–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002067
21. Rodriguez-Carunchio L., Soveral I., Steenbergen R.D.M. et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG* 2015;122(1):119–27. DOI: 10.1111/1471-0528.13071
22. Li P., Tan Y., Zhu L.X. et al. Prognostic value of HPV DNA status in cervical cancer before treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(38):66352–9. DOI: 10.18632/oncotarget.18558
23. Nicolas I., Marimon L., Barnadas E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2019;32(8):1189–96. DOI: 10.1038/s41379-019-0249-1
24. Ruiz F.J., Sundaresan A., Zhang J. et al. Genomic characterization and therapeutic targeting of HPV undetected cervical carcinomas. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4551. DOI: 10.3390/cancers13184551

ORCID автора / ORCID of the author

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. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2025. Принята в печать: 05.02.2025. Опубликовано онлайн: **.**.2025.
Article received: 13.01.2025. Accepted for publication: 05.02.2025. Published online: **.**.2025.