



*К.А. Гаптулбарова, Н.В. Литвяков, М.К. Ибрагимова*

## Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы)

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск  
 Томский государственный университет, г. Томск  
 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

*К.А. Gaptulbarova, N.V. Litviakov, M.K. Ibragimova*

## Human Papillomavirus Infection in Penile Pathologies (Systematic Literature Review)

Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, the Russian Federation  
 National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation  
 Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

**Реферат.** Этиология рака полового члена (РПЧ) является многофакторной, в частности, интересным вопросом является ассоциация инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) с риском развития рака полового члена. Имеющиеся в литературе результаты по выявлению ВПЧ при новообразованиях полового члена очень противоречивы по сравнению с аналогичными при других ВПЧ-ассоциированных онкопатологиях.

**Цель исследования.** Систематизация имеющихся мировых литературных данных относительно связи наличия ВПЧ-инфекции с риском возникновения рака полового члена.

**Материалы и методы.** Поиск проводился с помощью баз данных Pubmed, NCBI и поискового сервиса Google scholar. В результате литературного поиска первично было получено 205 статей по изучаемой тематике, опубликованных с 1991 по 2020 гг. В окончательный анализ вошли 9 исследований, соответствующие абсолютно всем заданным параметрам.

**Результаты.** Показано, что ВПЧ определяется почти в равной степени как при доброкачественных образованиях и предраковых поражениях полового члена, так и среди образцов нормальной ткани полового члена (контрольных групп). В то время как имеется значительное отличие в количестве ВПЧ-положительных пациентов среди больных с диагнозом рак полового члена и контрольной группой, OR = 142,6. Также определено, что самыми распространёнными генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) оказались 16 и 18.

**Заключение.** Результаты систематического обзора подтвердили высокую степень риска возникновения РПЧ при наличии ВПЧ инфекции, а также высокий уровень инфицированности ВПЧ при РПЧ (62,0 %).

**Ключевые слова:** ВПЧ; рак полового члена; ВПЧ высокого канцерогенного риска; вакцинация при ВПЧ

**Для цитирования:** Гаптулбарова К.А., Литвяков Н.В., Ибрагимова М.К. Инфицированность вирусом папилломы человека при патологиях полового члена (систематический обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(5):815–823. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-815-823

**Introduction.** The etiology of penile cancer (PC) is multifactorial, and one particularly intriguing question is the association between human papillomavirus (HPV) infection and the risk of PC development. The existing literature results regarding the detection of HPV in penile neoplasms exhibit significant contradictions when compared to similar findings in other HPV-associated oncopathologies.

**Aim.** To systematize existing global literature data regarding the connection between HPV infection and the risk of PC development.

**Materials and methods.** We conducted a search using the Pubmed, NCBI databases, and the Google Scholar search service. The literature search yielded 205 articles on the studied topic, published from 1991 to 2020. The final analysis included 9 studies that met all specified criteria.

**Results.** The findings demonstrate that HPV is detected almost equally in both benign lesions and precancerous lesions of the penis, as well as in samples of normal penile tissue (control groups). However, there is a significant difference in the number of HPV-positive patients between those diagnosed with PC and the control group, OR = 142.6. It was also determined that the most common genotypes of high-risk HPV (HR-HPV) were 16 and 18.

**Conclusion.** The results of this systematic review affirm a heightened risk of PC development in the presence of HPV infection, along with a notable prevalence of HPV infection in PC cases (62.0 %).

**Keywords:** HPV; penile cancer; high carcinogenic risk HPV; HPV vaccination

**For citation:** Gaptulbarova KA, Litviakov NV, Ibragimova MK. Human papillomavirus infection in penile pathologies (systematic literature review). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):815–823. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-815-823

✉ Контакты: Гаптулбарова Ксения Андреевна, [xenia.gaptulbarova@yandex.ru](mailto:xenia.gaptulbarova@yandex.ru)

## Введение

Рак полового члена (РПЧ) довольно редкое заболевание, которое тем не менее имеет высокий уровень смертности, т. к. часто диагностируется на поздних стадиях [1].

Распространенность данного типа рака высока в странах Африки, Азии и Южной Америки и колеблется от 6 до 20 случаев на 100 000 мужчин, при этом наиболее часто встречающимся гистологическим типом является плоскоклеточный рак [1, 2]. Относительно редко данное новообразование встречается в развитых странах Западной Европы и Соединенных Штатах, и в стандартизованных возрастных группах составляет 0,3–1,0 на 100 000 мужчин [2]. Известно, что РПЧ чаще всего поражает мужчин в возрасте 50–70 лет, однако примерно 19 % пациентов моложе 40 лет и 7 % моложе 30 лет [3].

В России доля РПЧ колеблется на уровне 0,2–0,6 %. Заболеваемость РПЧ самая высокая в возрасте 75 лет и старше. Заболеваемость в старшей возрастной группе превышает и показатели заболеваемости в «активном» возрасте (45–49 лет) в 9 раз. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЧ в мире составляет 0,80 (на 100 тыс. населения, мировой стандарт). В России, Беларуси, Украине, Армении и Молдове стандартный показатель доходит до 0,7–1,1 (на 100 тыс. населения). В России отмечен значительный прирост заболеваемости за 2012–2017 гг. (24,1 %). Среди регионов России в 2017 г. максимальные показатели заболеваемости РПЧ (1,2–1,6 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в Брянской, Новгородской, Амурской, Ивановской, Кировской и Иркутской областях, республиках Северная Осетия и Тыва; минимальные — в Чувашии, Вологодской и Астраханской областях (0,10–0,12 на 100 тыс. населения). Региональные показатели заболеваемости РПЧ в России могут различаться в 16 раз [4, 5].

Этиология РПЧ является многофакторной, при этом выявлено множество факторов риска, включая фимоз, плохую гигиену, курение и хронические воспалительные состояния, такие как облитерирующий кератитический баланит [6]. Другие факторы риска развития РПЧ включают увеличение числа сексуальных партнеров, наличие в анамнезе остроконечных кондилом или других заболеваний, передающихся половым путем. В частности, интересным вопросом является ассоциация инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) с риском развития РПЧ. На сегодняшний день данный вопрос еще остается открытым [1].

Однако 09 марта 2023 г. опубликовано обновлённое совместное руководство 2023 г. European

Association of Urology – American Society of Clinical Oncology по РПЧ [7]. В котором гистологические подтипы карциномы полового члена в соответствии с классификацией ВОЗ 2022 г. [8] разделены на «ВПЧ-независимые» и «ВПЧ-ассоциированные карциномы». Таким образом, новая классификация разделяет опухоли полового члена, в первую очередь на основании наличия или отсутствия связи с ВПЧ [9].

Важно отметить, что инфекции ВПЧ полового члена довольно часто поражают молодых людей с пиком заболеваемости в третьем десятилетии жизни. Заболеваемость такими инфекциями достаточно высока и имеет тенденцию к прогрессивному увеличению, особенно среди гомосексуальных мужчин [10]. Большинство ВПЧ-инфекций не развиваются во внешние поражения и остаются бессимптомными, иммунологически исчезая в течение 1 года [11]. Giuliano с соавт. в когортном исследовании папилломавирусной инфекции у мужчин обнаружили, что среднее время до исчезновения инфекции составляет 7,5 мес., при этом более длительное время (12,2 мес.) элиминации определено для подтипа ВПЧ16 [12]. Если инфекция не вылечена, она обычно развивается в генитальные бородавки (остроконечные кондиломы), возникающие в результате продукции вируса в плоском эпителии, доброкачественные поражения, обычно бессимптомные, но могут быть проблематичными, вызывая боль, зуд и кровотечение [10].

На сегодняшний день, имеющиеся в литературе результаты по выявлению ВПЧ при новообразованиях полового члена противоречивы в сравнении с аналогичными работами при других ВПЧ-ассоциированных онкопатологиях, где ВПЧ-инфекция присутствует практически в 100 % случаев. ВПЧ, по-видимому, различается среди множества гистологических подтипов плоскоклеточного РПЧ. Например, такие гистологические подтипы, как обычный и веррукозный подтип плоскоклеточного РПЧ, имеют низкую частоту встречаемости ВПЧ-положительных пациентов и считаются независимыми от ВПЧ образованиями. Наиболее частое обнаружение ВПЧ показано при бородавчатом и базалоидном подтипах плоскоклеточного РПЧ, что указывает на зависимость возникновения данных подтипов от наличия ВПЧ-инфекции [13]. В частности, наличие ВПЧ было идентифицировано в 22,4 % случаев веррукозного подтипа РПЧ [14], и в 66,3 % базалоидных/бородавчатых подтипах РПЧ [15].

**Профилактика ВПЧ-инфекции.** Из-за распространенности ВПЧ в среднем в 50 % карцином полового члена профилактика или лечение ВПЧ-инфекции является многообещающей целью для снижения заболеваемости и смертности от этого крайне агрессивного заболевания [6].

Существует ряд профилактических мер, направленных на минимизацию риска заражения. Ограничение половых партнеров и использование презервативов были перечислены в качестве методов снижения риска передачи ВПЧ [15].

До сих пор неясно, является ли обрезание защитной профилактической мерой от инфекции ВПЧ. По данным одного из метаанализов, было выдвинуто предположение, что обрезание снижает распространенность генитальных инфекций ВПЧ [16]. Также считается, что обрезание при рождении снижает риск инфицирования, в сравнении с обрезанием, проведенным позднее [17]. Такие же результаты были продемонстрированы в недавних исследованиях, где показали, что мужское обрезание снижает риск первого и повторного заражения ВПЧ, а также увеличивает клиренс ВПЧ в головке полового члена [18]. Однако существуют и противоположные данные — представленный отчет о трех пациентах, которые прошли неонатальное обрезание и у которых позже развилась карцинома полового члена, показал, что онкогенный потенциал ВПЧ сохраняется, несмотря на неонатальное обрезание [19].

В качестве профилактики распространённости ВПЧ также используют вакцинацию. По данным систематического обзора, у пациентов мужского пола эффективность вакцины была низкой у лиц, уже инфицированных ВПЧ, но была достаточно

высокой в группах ВПЧ-отрицательных мужчин, что свидетельствует об эффективности ранней вакцинации мальчиков для защиты от инфекции до того, как они станут сексуально активными [15, 20].

У мужчин после естественного инфицирования наблюдается низкий уровень сероконверсии, и серопозитивность на антитела к ВПЧ не дает значительного иммунитета к инфекции при повторном заражении, в сравнении с женщинами [21]. Однако исследование иммуногенности четырехвалентной вакцины против ВПЧ показало, что она высокоэффективна у мужчин в возрасте от 16 до 23 лет, результаты были сопоставимы с теми, которые были обнаружены в клинических испытаниях, проведенных с женщинами [15, 22].

Вакцинация мужчин против ВПЧ может предотвратить значительную часть случаев РПЧ и его предраковых поражений, а также, возможно, снизить риск повторных злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ, в других органах [23]. Данная мера против ВПЧ стала отличным инструментом для профилактики вирусной инфекции и, следовательно, профилактики опухолевых заболеваний у мужчин (предотвращение РПЧ, а также передачи вируса женщинам, следовательно, предотвращение опухолей шейки матки, аногенитальной области и ротоглотки, связанных с инфекцией ВПЧ) [24].

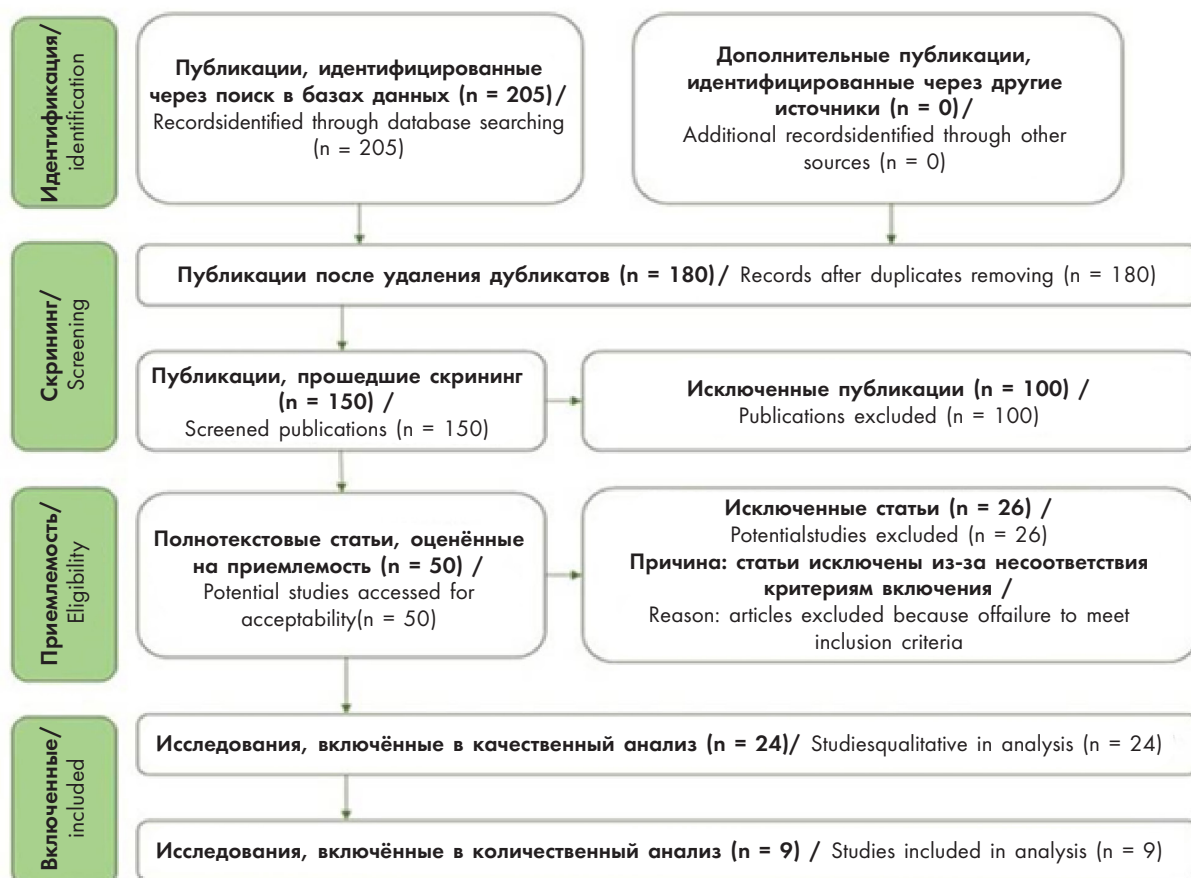


Рис. 1. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в метаанализ, составленная с учетом требований PRISMA

## Материалы и методы

Двумя независимыми исследователями Г.К.А. и И.М.К. был проведен обширный обзор литературы по всем исследованиям, опубликованным до 2022 г., без указания даты начала или языковых ограничений. Поиск проводился с помощью баз данных Pubmed, NCBI и поискового сервиса Google scholar. Также рассматривались списки литературы по соответствующим статьям. Эпидемиологические исследования, которые, вероятно, содержат информацию о факторах риска развития РПЧ, были признаны потенциально актуальными. Рефераты и неопубликованные исследования не были включены.

Был проведен обширный обзор литературы по всем исследованиям, опубликованным с 1991 по 2022 гг. Использовались следующие поисковые термины: рак полового члена (penil cancer) или неоплазия полового члена (penile intraepithelial neoplasia) и ВПЧ (HPV) или вирус папилломы человека (Human papillomavirus). Исследования включались, если имелись данные о ВПЧ более чем в одном случае инвазивного РПЧ и, если ДНК ВПЧ была обнаружена с помощью ПЦР, т. е. исследования РПЧ, в которых упоминалось использование менее чувствительных методов обнаружения ВПЧ (например, гибридизация in situ, дот-блоттинг), были исключены.

Была рассчитана общая распространенность ВПЧ как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ. В табл. 1 и 2 представлены исследования в хронологическом порядке, собранные для проведения систематического об-

зора. Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) [24, 25]. Для проведения систематического анализа учитывались исследования типа «случай – контроль», когда материалом служили образцы опухолевой (случай) и нормальной ткани/доброкачественной опухоли/предраковых поражений (контроль), основным методом определения и типирования ВПЧ ВКР и НКР явилась полимеразная цепная реакция.

Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в систематический обзор представлена на рис. 1.

## Результаты

В общей сложности в систематический анализ включено 24 исследования с общим числом образцов опухоли полового члена 2 232 (табл. 1). Показана высокая частота инфицированности ВПЧ при РПЧ — 43,2 %.

Из вышеуказанных работ отдельно можно выделить 9 исследований по типу «случай – контроль»: 4 работы по определению наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно нормальной ткани (252/216 образцов, соответственно), 2 исследования по определению

**Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при раке полового члена**

Автор, год, страна	Генотип ВПЧ	Опухолевая ткань	
		Всего пациентов	ВПЧ+ пациенты
[26]	6, 11, 16, 30	23	17 (74 %)
[27]	16, 18, 33	111	70 (63,1 %)
[28]	16, 31, 33	13	7 (54 %)
[29]	16	117	26 (22,2 %)
[30]	6, 11, 16, 18, 45	82	25 (30,5 %)
[31]	6, 11	36	24 (67 %)
[32]	16, 18, 33, 45, 56, 58, 59	171	50 (29 %)
[33]	6, 11, 22, 18, 34, 54, 74	65	53 (81,5 %)
[34]	6, 16, 18, 33, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 56, 68	44	20 (45,5 %)
[35]	16	80	58 (72,5 %)
[36]	16, 26, 39	24	11 (46 %)
[37]	16	26	3 (11,5 %)
[38]	6, 16, 18, 33, 35	78	40 (51,2 %)
[39]	6, 11, 16, 33	116	60 (52 %)
[40]	6, 16, 18	202	64 (31,6 %)
[41]	6, 11, 16, 18, 33, 56, 59	36	22 (61,1 %)
[42]	16, 45, 51	12	11 (92 %)
[43]	11, 16, 18, 33, 58	120	27 (22,5 %)
[44]	6, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 45, 52, 53, 55, 58, 59, 62, 72, 73	79	50 (63 %)
[45]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67	40	35 (87,5 %)
[46]	6, 16, 45	58	18 (31 %)
[47]	16	212	53 (25 %)
[24]	6, 11, 16, 18	183	56 (30,6 %)
[25]	16, 18	340	166 (48,8 %)
Итого:		2268	966 (42,5 %)



**Таблица 2. Результаты по связи инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, с риском развития рака полового члена**

Автор, год, страна	Генотип ВПЧ	Опухолевая ткань		Нормальная ткань/ Доброкачественная опухоль/ Предраковые поражения		p-value
		Всего пациентов	ВПЧ положительные пациенты	Всего пациентов	ВПЧ положительные пациенты	
Нормальная ткань						
[26]	6, 11, 16, 30	23	17 (74 %)	20	0	P = 0,000005* OR = 53,8 (5,87–493,61)
[27]	16, 18, 33	111	70 (63,1 %)	26	0	P = 3,83*10 <sup>-10*</sup> OR = 42,7 (5,57–326,83)
[38]	6, 16, 18, 33, 35	78	40 (51,2 %)	150	0	P = 2,82*10 <sup>-20*</sup> OR = 141,55 (18,85–1062,85)
[48]	16, 18	40	17 (42,5 %)	20	2 (10 %)	P = 0,017 OR = 6,65 (1,35–32,61)
Итого:		252	144 (57,1 %)	216	2 (0,9 %)	P = 6,09*10 <sup>-43*</sup> OR = 142,6 (34,6–587,03)
Доброкачественная опухоль						
[33]	6, 11, 22, 18, 34, 54, 74	65	53 (81,5 %)	23	21 (91,3 %)	P = 0,3398 OR = 0,4 (0,08–2,04)
[31]	6, 11	36	24 (67 %)	22	7 (32 %)	P = 0,014* OR = 4,28 (1,37–13,31)
Итого:		101	77 (76 %)	45	28 (62 %)	P = 0,11 OR = 1,94 (0,91–4,15)
Предопухолевые поражения						
[39]	6, 11, 16, 33	116	60 (51,7 %)	29	26 (90 %)	P = 0,00022* OR = 0,12 (0,035–0,431)
[41]	6, 11, 16, 18, 33, 56, 59	36	22 (61,1 %)	19	17 (89,5 %)	P = 0,032 OR = 0,18 (0,036–0,926)
[45]	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67	40	35 (87,5 %)	21	20 (95,2 %)	P = 0,41 OR = 0,35 (0,038–3,21)
Итого:		192	117 (61 %)	69	63 (91 %)	P = 0,000004* OR = 0,15 (0,06–0,36)

Примечание: \* — значения статистически значимы по сравнению с группой контроля

наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно доброкачественного поражения полового члена (101/45 образцов, соответственно) и 3 работы по определению наличия ВПЧ в опухолевой ткани полового члена относительно предопухолевого поражения полового члена (192/69 образцов, соответственно) (табл. 2).

### Обсуждение

Первые данные по исследованиям ассоциации вируса папилломы человека с РПЧ появились в 1991 г.: Vijay A. Varma [26] идентифицировал 16, 30 и 6 типы ВПЧ в опухолевой ткани полового члена. С тех пор было опубликовано еще несколько десятков работ по изучению распространенности ВПЧ при РПЧ. Согласно имеющимся литературным данным, частота распространенности ВПЧ при РПЧ колеблется в широком диапазоне от 0 % до 92 %. Наиболее часто определяемыми типами ВПЧ в представ-

ленных исследованиях являлись 6, 11, 16, 18, 33 типы вируса.

РПЧ, как и рак шейки матки (РШМ), предположительно ассоциирован с ВПЧ ВКР, однако РПЧ встречается в 10 раз реже, чем РШМ. Это наблюдение привело к предположению, что ткань полового члена обладает повышенной устойчивостью к злокачественному перерождению по сравнению с тканью шейки матки [15]. Многие исследования показали присутствие ВПЧ 16 и 18 типов в карциноме полового члена. Согласно мировой литературной статистике, общая распространенность ДНК ВПЧ при РПЧ колеблется в широком диапазоне от 22 % до 72 % [10, 26]. В частности, карцинома полового члена связана с ВПЧ-16 в 25–94,7 % и ВПЧ-18 в 10,5–55,4 % случаев [3, 39].

Существующие исследования по РПЧ все указывают на взаимосвязь между ВПЧ-инфекцией и развитием РПЧ. Так в систематическом обзоре С. Miralles-Guri с соавт. показали, что из 1 466 образцов РПЧ распространенность ВПЧ

составила 688 случаев (46,9 %), около половины опухолей полового члена были связаны с ВПЧ 16–18 типов [49]. Похожие результаты были получены в работе W. Gu и соавт., где было показано присутствие вируса ВПЧ у 165 пациентов (48,8 %) из 340 случаев РПЧ, а самыми распространенными снова явились ВПЧ 16, 18 генотипов [25].

Нами же было показано, что ВПЧ определяется почти в равной степени как при доброкачественных образованиях и предраковых поражениях полового члена, так и среди пациентов контрольных групп. В то время как имеется значительное отличие в количестве ВПЧ-положительных пациентов среди больных РПЧ и контрольной группой, а также высокий показатель отношения шансов (OR = 142,6) для данных групп сравнения. Всё это может указывать на высокую вероятность участия ВПЧ-инфекции в канцерогенезе РПЧ. Статистический анализ показал значимые результаты уровня значимости для групп больных РПЧ ( $p = 6,09 \times 10^{-43}$ ) и с предраковыми поражениями полового члена ( $p = 0,000004$ ), что также указывает на влияние вируса ВПЧ на формирование онкопатологии.

В некоторых исследованиях предполагают, что веррукозная карцинома (один из вариантов плоскоклеточной карциномы, характеризуется медленным ростом и низким риском метастазирования) также связана с инфекцией ВПЧ, при этом ВПЧ 6 и 11 являются наиболее часто выявляемыми при этом гистологическом варианте типами [50]. У некоторых пациентов с веррукозной карциномой были обнаружены подтипы ВПЧ ВКР 16, 18, 31 и 33, которые в таких случаях связаны с инвазивным ростом опухоли [51]. Поскольку, ВПЧ 6 и 11 относятся к типам ВПЧ НКР, которые часто обнаруживают в доброкачественных поражениях, было высказано предположение, что в патогенезе этого заболевания, вероятно, участвует синергический эффект других кофакторов. К таковым относят условия окружающей среды (плохая гигиена, отсутствие обрезания и хроническое раздражение), иммуносупрессия, и одновременное сосуществование других вирусных или воспалительных заболеваний полового члена (склерозирующий лишай, псевдоэпителиоматозный, кератотический и слюдяной баланит, красный плоский лишай и т. д.) [50].

Показано, что мутация гена опухолевого супрессора p53 также может быть критическим биологическим событием в переходе новообразования, связанного с ВПЧ низкого онкогенного риска, что продемонстрировано в исследовании S. Pilotti и соавт. [52], хотя эта гипотеза все еще остается спорной и заслуживает дальнейшей оценки [53]. Была установлена изменённая

экспрессия белка p53 в 2 опухолях, связанных с инвазивным плоскоклеточным раком (1 положительная на ВПЧ 6, другая — на ВПЧ 11) [15, 26].

Среди литературы встречаются систематические обзоры и метаанализы по связи ВПЧ-инфекций с раками других локализаций, такими как рак предстательной железы, рак ротоглотки, рак анального отверстия и др. Например, в метаанализе S. Sasidharanpillai с соавт. представили выборку из 10 исследований по раку ротоглотки, где общее количество пациентов составило 843 мужчины, 379 (45 %) из которых были положительны на ВПЧ [54]. В этой же статье представлена выборка из 9 статей по раку предстательной железы, где общее количество отобранных мужчин составило 876, из них 166 (19 %) были положительными на ВПЧ. Самым распространенным генотипом для обеих локализаций вновь явился ВПЧ16 [54].

Противоречивые данные в литературе связаны с наличием связи между возникновением РПЧ, ассоциированного с ВПЧ, в связи с половым поведением мужчин. Исследования половых партнеров женщин с тяжелой интраэпителиальной неоплазией шейки матки или карциномой шейки матки показали высокую распространенность обнаружения ВПЧ у партнеров-мужчин, а частота злокачественных или предопухолевых поражений полового члена ВПЧ у этих пациентов колеблется от 33 % до 90 % [55]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что рак мужских, так и женских половых органов можно условно отнести к ЗППП, которые вызваны инфекцией ВПЧ. Более того, высказано предположение, что бессимптомные инфекции полового члена у мужчин могут представлять собой резервуар для распространения вируса между партнерами [10, 56].

В то же время существуют работы, говорящие об отсутствии связи сексуального поведения с риском возникновения РПЧ. Например, в исследовании Hellberg и соавт. [57] не обнаружили связи с возрастом при первом половом акте или количеством сексуальных партнеров в течение жизни, но всё же обнаружили повышенный риск развития РПЧ среди мужчин с 30 или более половыми партнерами [58]. Также опубликованы результаты исследований по изучению распространенности ВПЧ среди женщин с РШМ и, соответственно, их половых партнеров, где определена слабая связь внутривидовой положительной реакции на ВПЧ [10].

## Заключение

Инфекция ВПЧ является одним из важных факторов риска возникновения и прогрессиру-

вания РПЧ. Представленный систематический обзор подтвердил статистически значимый уровень распространенности ВПЧ-инфекции в опухолевой ткани РПЧ и высокую степень риска возникновения данной онкопатологии при наличии искомого вируса.

Полученные данные в настоящий момент доказывают важность своевременного мониторинга больных папилломавирусной инфекцией с целью создания групп риска развития РПЧ, а также подчеркивает необходимость дальнейшего включения ВПЧ-вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kidd LC, Chaing S, Chipolliniet J, et al. Relationship between human papillomavirus and penile cancer—implications for prevention and treatment. *Translational andrology and urology*. 2017;6(5):791. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.06.27>.
- Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in Public Health*. 2021;8:1003. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>.
- Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology*. 2010;76(2):S2-S6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.003>.
- Аксель ЕМ, Матвеев ВБ. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология*. 2019;15(2):15-24 [Axel EM, Matveev VB. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Cancer Urology*. 2019;15(2):15-24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>.
- Брико НИ, Лопухов ПД, Каприн АД, и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология*. 2019;21(1):45-50 [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):45-50 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>.
- Schlenker B, Schneede P. The role of human papilloma virus in penile cancer prevention and new therapeutic agents. *European Urology Focus*. 2019;5(1):42-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.010>
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update. *European Urology*. 2023;83(6):548-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.027>.
- Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part a: renal, penile, and testicular tumours. *European Urology*. 2022;82(5):458-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>.
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update. *Eur Urol*. 2023;83(Issue6):548-560. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.02.027>.
- Lu B, Wu Y, Nielson CM, et al. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of us men: a prospective study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(3):362-71. <http://dx.doi.org/10.1086/596050>.
- Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *The Lancet*. 2011;377(9769):932-40. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62342-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62342-2).
- Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *The Lancet Oncology*. 2007;8(5):420-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(07\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(07)70137-7).
- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes & Control*. 2008;20(4):449-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-008-9276-9>.
- Dai B, Ye D-W, Zhu Y-P, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Andrology*. 2017;19(1):125. <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.175092>.
- Iorga L, Marcu R, Diaconu C, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(1):91-96. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.8181>.
- Wolbarst AbrL. Circumcision And Penile Cancer. *The Lancet*. 1932;219(5655):150-3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)24346-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)24346-3).
- Hebnes JB, Munk C, Frederiksen K, et al. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. *Int J STD AIDS*. 2021;32(11):1028-1035. <https://doi.org/10.1177/09564624211014727>.
- Saibishkumar EP, Crook J, Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases and a review of the literature. *Canadian Urological Association Journal*. 2013;2(1):39. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.525>.
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Medicine*. 2018;16(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1098-3>.
- Giuliano AR, Viscidi R, Torres BN, et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Research*. 2015;1:109-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.007>.
- Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (Type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012;19(2):261-7. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.05208-11>.
- Glombik D, Oxelbark Å, Sundqvist P, et al. Risk of second HPV-associated cancers in men with penile cancer. *Acta Oncologica*. 2021;60(5):667-71. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186x.2021.1885056>.
- Araújo LA de, De Paula AAP, de Paula H da SC, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in penile carcinoma: Association with clinic pathological factors. Tornesello ML, editor. *PloS one*. 2018;13(6):e0199557. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0199557>.



24. Gu W, Zhang P, Zhang G, et al. Importance of HPV in Chinese penile cancer: a contemporary multicenter study. *Frontiers in Oncology*. 2020;10. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.01521>.
25. Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, et al. Association of human papillomavirus with penile carcinoma: A study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Human Pathology*. 1991;22(9):908-13. [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(91\)90181-n](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(91)90181-n).
26. Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Journal of Urology*. 1993;149(1):59-63. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)35999-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)35999-2).
27. Suzuki H, Sato N, Kodama T, et al. Detection of human papillomavirus DNA and state of p53 gene in Japanese penile cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(1):1-6.
28. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, et al. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(22):1705-9. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/87.22.1705>.
29. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*. 2001;91(12):2315-21.
30. Humbey O, Cairey-Remonnay S, Guerrini JS, et al. Detection of the human papillomavirus and analysis of the TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in penile squamous cell carcinomas. *European Journal of Cancer*. 2003;39(5):684-90. [http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00835-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00835-3).
31. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1078-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21961>.
32. Senba M, Kumatori A, Fujita S, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand. *Journal of Medical Virology*. 2006;78(10):1341-6. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20703>.
33. Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, et al. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2007;158(2):261-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08305.x>.
34. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, et al. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *International braz j urol*. 2008;34(4):467-76. <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-55382008000400009>.
35. Guerrero D, Guarch R, Ojer A, et al. Hypermethylation of the thrombospondin-1 gene is associated with poor prognosis in penile squamous cell carcinoma. *BJU International [Internet]*. 2008;102(6):747-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07603.x>.
36. Yanagawa N, Osakabe M, Hayashi M, et al. Detection of HPV-DNA, p53 alterations, and methylation in penile squamous cell carcinoma in Japanese men. *Pathol Int*. 2008;58(8):477-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02259.x>.
37. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2007;122(1):132-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23062>.
38. Krustrup D, Jensen HL, van den Brule AJC, et al. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. *International J Exp Pathol*. 2009;90(2):182-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2008.00636.x>.
39. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, et al. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: a study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):104-14. <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e3181c76a49>.
40. D'Hauwers KWM, Depuydt CE, Bogers JJ, et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: A study in Belgium. *Vaccine*. 2012;30(46):6573-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.034>.
41. Cubilla AL, Lloveras B, Alemany L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the penis with papillary features. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(6):869-75. <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e318249c6f3>.
42. Do HTT, Koriyama C, Khan NA, et al. The etiologic role of human papillomavirus in penile cancers: a study in Vietnam. *British Journal of Cancer*. 2013;108(1):229-33. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.583>.
43. Hernandez BY, Goodman MT, Unger ER, et al. Human Papillomavirus Genotype Prevalence in Invasive Penile Cancers from a Registry-Based United States Population. *Frontiers in Oncology*. 2014;4. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2014.00009>.
44. Lebelo RL, Boulet G, Nkosi CM, et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: Implications for future HPV vaccination strategies. *Journal of Medical Virology*. 2013;86(2):257-65. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23730>.
45. Steinestel J, Al Ghazal A, Arndt A, et al. The role of histologic subtype, p16INK4a expression, and presence of human papillomavirus DNA in penile squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1268-z>.
46. Djajadiningrat RS, Jordanova ES, Kroon BK, et al. Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. *Journal of Urology*. 2015;193(2):526-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.087>.
47. Singh P, Sharma P, Panaiyadiyan S, et al. Association of human papillomavirus in penile cancer: A single-center analysis. *Indian Journal of Urology*. 2022;38(3):210. [http://dx.doi.org/10.4103/iju.iju\\_41\\_22](http://dx.doi.org/10.4103/iju.iju_41_22).
48. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(10):870-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2008.063149>.
49. Fai EK, Bhutta HA, Ali K. Progression of a Buschke-Lowenstein tumor into invasive squamous cell carcinoma. *JAAPA*. 2019 2019;32(6):1-4;32(6):1-4. <http://dx.doi.org/10.1097/01.JAA.0000554740.24182.ae>.
50. Haycox CL, Kuypers J, Krieger JN. Role of human papillomavirus typing in diagnosis and clinical decision making for a giant verrucous genital lesion. *Urology*. 1999;53(3):627-30. [http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(98\)00351-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00351-3).
51. Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol*. 1991;30(10):730-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb02622.x>.
52. Pilotti S, Donghi R, D'Amato L, et al. HPV detection and p53 alteration in squamous cell verrucous malignancies of the lower genital tract. *Diagn Mol Pathol*. 1993;2(4):248-56.
53. Castrén K, Vähäkangas K, Heikkinen E, et al. Absence of p53 mutations in benign and pre-malignant male genital lesions with over-expressed p53 protein. *Int J Cancer*. 1998;77(5):674-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980831\)77:5<674::aid-ijc2>3.0.co;2-s](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980831)77:5<674::aid-ijc2>3.0.co;2-s).



54. Sasidharanpillai S, Ravishankar N, Kamath V, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA among men with oropharyngeal and anogenital cancers: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(5):1351-64. <http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.5.1351>.
55. Pan LJ, Ma JH, Zhang FL, et al. [HPV infection of the external genitalia in men whose female partners have cervical HPV infection (Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018;24(6):516-519.
56. Beder Ribeiro CM, Ferrer I, Santos de Farias AB, et al. Oral and genital HPV genotypic concordance between sexual partners. *Clinical Oral Investigations*. 2013;18(1):261-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-0959-6>.
57. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, et al. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *BMJ*. 1987;295(6609):1306-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.295.6609.1306>.
58. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(1):19-24. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/85.1.19>.

Поступила в редакцию 28.02.2023

Прошла рецензирование 15.05.2023

Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторах

Гаптулбарова Ксения Андреевна / Gaptulbarova Ksenia Andreevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-7528>.

Литвяков Николай Васильевич / Litviakov Nikolai Vasilievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>.

Ибрагимова Мариина Константиновна / Ibragimova Mariina Konstantinovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>.