

*В.И. Киселева, Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, Л.В. Любина, Г.П. Безяева,
Л.В. Панарина, А.С. Саенко, И.А. Замулаева*

ЗНАЧЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 ТИПА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

Для 83 больных ВПЧ16-раком шейки матки (РШМ) I–III стадий проведены сравнительный анализ первичного ответа опухоли на терапию, клинического исхода заболевания на сроках 3–5 лет после окончания радикального курса лечения и оценка возможного вклада в эти показатели физического статуса вируса. Показано, что в группе пациентов с «высокоинтегрированной» ДНК вируса (степень интеграции >50%) на ранних сроках наблюдения несколько преобладает доля полной регрессии опухоли по сравнению с группой, объединяющей больных с эписомальной и «низкоинтегрированной» формой вируса, а на отдаленных сроках (3–5 лет) в 1-ой группе статистически значимо чаще наблюдается неблагоприятный исход заболевания. Эта закономерность справедлива для опухолей I–III стадий и для менее распространенных — I–II стадий. Предполагается, что интеграция ДНК ВПЧ16 в клеточный геном может служить независимым фактором прогноза клинического исхода РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, прогноз, вирус папилломы человека, интеграция ДНК ВПЧ

Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВКР), этиологический фактор РШМ, может персистировать в инфицированных клетках в эписомальной, смешанной или полностью интегрированной форме. В настоящее время считается общепризнанным, что интеграция ДНК ВПЧ в ДНК клетки-хозяина является ключевым моментом опухолевой трансформации клеток. Однако, роль физического статуса вируса (эписомальная или интегрированная форма) в прогнозе уже состоявшегося РШМ до сих пор дискутируется в литературе. В ранней работе [22] показано, что безрецидивная выживаемость больных РШМ I–IV стадии, инфицированных ВПЧ ВКР, статистически значимо ниже в тех случаях, когда вирус определяется в 100%-интегрированной форме. В целом ряде других работ показано также, что первичный ответ опухоли на радиационную терапию и клинический ис-

ход заболевания РШМ, ассоциированного с ВПЧ ВКР в эписомальной форме, лучше по сравнению с соответствующими заболеваниями, где вирус обнаружен в смешанном (эписомальная + интегрированная форма) или полностью интегрированном состоянии, однако различия, как правило, статистически незначимы [10, 11, 16]. По данным других авторов [4], физический статус ВПЧ ВКР не имеет прогностического значения для эффективности лечения РШМ. Среди возможных причин противоречивости полученных результатов следует отметить малый объем выборки обследованных больных, их гетерогенность по клинико-морфологическим показателям и методам лечения. Кроме того, молекулярно-биологические результаты экспериментальных исследований [5–7, 12, 13] позволяют предположить, что интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном может приводить к разным последствиям в отношении долговременных результатов лечения и непосредственной реакции опухоли на воздействие. В этой связи целью настоящей работы явилось изучение возможной корреляции физического статуса вируса с первичным ответом на лечение и клиническим исходом заболевания у пациентов с инвазивным РШМ, инфицированных вирусом папилломы 16 типа, наиболее распространенным среди ВПЧ ВКР.

Материал и методика

Исследуемую группу составили 83 первичные больные ВПЧ16-положительным гистологически верифицированным РШМ. Степень распространенности опухолевого процесса оценивали с использованием ультразвукового метода исследования (УЗИ) с доплеровским картированием, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основным методом лечения являлась сочетанная лучевая терапия. Больным с местно-распространенными формами заболевания проводили химиолучевое лечение препаратами платины и фторурацила. Эффективность первичного ответа опухоли на терапию оценивали по степени ее регрессии спустя 3 мес. после окончания курса лечения, анализ отдаленных результатов проводили на сроках наблюдения 3, 4 и 5 лет по окончании радикального курса терапии. Информация о состоянии больных получена для 51 (61%) человека спустя 3 г., для 44 (53%) — спустя 4 г. и для 39 (47%) спустя 5 лет.

У больных до начала лечения брали соскобы эпителиальных клеток из цервикального канала и наружной поверхности шейки матки (ШМ), а также соответствующие биоптаты опухоли. Выделение ДНК из полученных образцов и последующую ее амплификацию проводили с использованием комплектов реагентов «ДНК-сорб В», «ДНК-сорб С», реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР-скрин» и «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» (ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора России). Анализ физического статуса ВПЧ16 (эписомальная или интегрированная форма) проводили с использованием TagMan-технологии в формате мультиплекс-ПЦР в режиме реального времени на "iCycler iQ" ("BioRad", США) и "Rotor Gene" ("Corbett Research", Австралия). В одной пробирке амплифицировали участки генов E2 и E7 вируса и клеточного гена β -глобина каждый образец — в трех повторах. Одновременно в каждом опыте амплифицировали стандартные образцы с известной концентрацией ДНК ВПЧ16 и ДНК β -глобина человека. Количество геномных эквивалентов E7, E2 и β -глобина рассчитывали по калибровочным кривым, полученным на стандартных образцах в соответствии с программами амплификаторов. Степень интеграции ДНК ВПЧ оценивали по соотношению количества геномных эквивалентов E7/E2 вируса с помощью разработанного нами алгоритма с учетом стандартного отклонения и коэффициента вариации данных (ген E7 присутствует в обеих формах вируса, ген E2 в процессе интеграции вирусной ДНК в клеточный геном разрушается и регистрируется только в эписомальной форме ВПЧ) [1].

Статистический анализ результатов проводили в соответствии с критериями Фишера и Спирмана. Оценку безрецидивной выживаемости больных выполняли методом Каплан-Мейера. Сравнение этого показателя в группах с различными стадиями заболевания и различным физическим статусом ВПЧ16 проводили в соответствии с критерием log-rank.

Результаты и обсуждение

Из 83 больных инвазивным ВПЧ16-положительным РШМ интегрированная форма ДНК ВПЧ16 обнаружена у 36 человек (43,4%), из них в 14 случаях — 100%-ная интеграция и в 22 — частичная. У 47 пациенток (56,6%) ДНК вируса выявлена в эписомальной форме (табл. 1).

Как следует из табл. 1, в группе с интегрированной ДНК отмечено преобладание плоскоклеточного неороговевающего РШМ по сравнению с группой, где вирус находится в эписомальной форме ($p=0,1$). Интеграция ДНК ВПЧ16 выявлена примерно с одинаковой частотой на ранних (I–II) и на распространенных (III–IV) стадиях рака (52,8% и 47,2% соответственно). Поскольку у больных с IV стадией РШМ исход заболевания определяется, главным образом, распространенностью процесса, такие больные были исключены из дальнейшего анализа.

Изучение непосредственных результатов лечения показало, что полная регрессия опухоли по окончании курса терапии чаще встречается у больных с интегрированной ДНК ВПЧ16 по сравнению с пациентами, у которых вирусная ДНК представлена в эписомальной форме (табл. 2). В то же время анализ отдаленных результатов показал тенденцию более высокой частоты рецидивов/прогрессирования заболевания и смертности больных в группе с интегрированной ДНК ВПЧ по сравнению с «эписомальной»

Таблица 1

Распределение больных РШМ I–IV стадий в соответствии с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, состоянием больных после лечения и физическим статусом ВПЧ16

Клинико-морфологическая характеристика опухоли и возраст больных	Физический статус ВПЧ16	
	Интегрированная форма n=36	Эписомальная форма n=47
Плоскоклеточный рак	5 (13,4%)	13 (27,7%)
Ороговевающий	27 (75,0)	28 (59,6%)
Неороговевающий	–	1 (2,1%)
Аденокарцинома	–	5 (10,6%)
Прочие	4 (11,1%)	–
Стадии		
I	9 (25,0%)	4 (8,5%)
II	10 (27,8%)	24 (51,1%)
III	12 (33,3%)	18 (38,3%)
IV	5 (13,9%)	1 (2,1%)

Таблица 2

Сравнение ближайших и отдаленных результатов лечения больных РШМ I–III стадий в соответствии с физическим статусом ВПЧ16

Стадия заболевания и результаты лечения		Физический статус ВПЧ16		Уровень значимости (p) по критерию Фишера
		Интегрированная форма n=31	Эписомальная форма n=46	
Стадии				
I		9 (29,0%)	4 (8,7%)	–
II		10 (32,3%)	24 (52,2%)	
III		12 (38,7%)	18 (39,1%)	
Регрессия опухоли				0,1
Полная		17 (54,8%)	18 (39,1%)	
Частичная + б/эфекта		14 (45,2%)	28 (60,9%)	
Исход заболевания на сроках	3 г. Ремиссия	11 (61,1%)	23 (82,1%)	0,1
	Прогрессир., летальный			
	4 г. Ремиссия	11 (61,1%)	20 (76,9%)	0,2
	Прогрессир., летальный			
	5 л. Ремиссия	9 (60,0%)	17 (73,9%)	0,2
	Прогрессир., летальный			

Таблица 3

Относительный шанс неблагоприятного исхода заболевания в группе больных РШМ 1–3 стадии с высокой степенью интеграции вируса (>50%)

Стадия заболевания	Время после окончания терапии	Относительный шанс неблагоприятного исхода заболевания OR	Уровень значимости по критерию Фишера P	Доверительный интервал
I–III	3 г.	6,8	0,01	1,6; 29,0
	4 г.	4,9	0,03	1,2; 20,3
	5 л.	6,4	0,02	1,6; 34,5
I–II	3 г.	5,3	0,12	0,7; 40,6
	4 г.	5,0	0,13	0,6; 38,9
	5 л.	6,8	0,09	0,8; 57,4

($p=0,1$ через 3 г. и $p=0,2$ через 4 и 5 лет после окончания основного курса лечения). Примечательно, что в обеих группах доля пациентов с III стадией заболевания практически одинакова.

Если ограничить выборку больными с условно высокой степенью интеграции ДНК (>50%) различия в безрецидивной выживаемости по сравнению с «эписомальной» группой становятся статистически значимыми практически на всех этапах анализа ($p=0,02$; 0,06 и 0,02 соответственно через 3, 4 и 5 лет после терапии, критерий Фишера). Из 8 пациентов с «низкоинтегрированной» ДНК ВПЧ16 (<50%) у 5 наблюдалась ремиссия заболевания на сроке 5 лет после лечения, для остальных 3 сведения об отдаленных результатах отсутствуют.

Оценка клинического исхода заболевания методом Каплан-Мейера показала, что среди больных РШМ I–III стадии в группе с высокоинтегрированной (> 50%) ДНК ВПЧ16 (23 человека) 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 55%, а в группе, объединяющей опухоли только с эписомальной и низкоинтегрированной (<50%) ДНК вируса (54 человека), этот показатель составляет 86% (рис. 1). Различия статистически значимы ($p=0,02$).

Относительный шанс неблагоприятного исхода заболевания у больных РШМ I–III стадии с высокоинтегрированной ДНК ВПЧ в 5–6 раз выше, чем у остальных больных (табл. 3). Выявленные закономерности сохраняют тенденцию и на более ранних стадиях заболевания — I–II ($p=0,1$) (рис. 1, табл. 3).

При сравнении непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РШМ с высокой степенью интеграции ДНК вируса в клеточный геном, оказалось, что частота неблагоприятного исхода заболевания не коррелирует со степенью регрессии опухоли (табл. 4).

Эти результаты являются предварительными из-за небольшого числа случаев и требуют проверки на большей выборке больных, учитывая важное клиническое значение такого анализа. В группе больных с эписомальной и низкоинтегрированной ДНК ВПЧ неблагоприятный исход заболевания коррелирует с частичной регрессией опухоли на ранних сроках лечения (табл. 4). В целом, результаты сопоставления ближайших и отдаленных результатов лечения больных с различным физическим статусом ВПЧ16 свидетельствуют о том, что эффективность терапии в разные сроки после её окончания зависит от разных факторов, связанных с интеграцией вирусной ДНК в клеточный геном.

Как уже было отмечено выше, в ряде работ предполагается возможная корреляция между физическим статусом ВПЧ ВКР, эффективностью противоопухолевой терапии и клиническим исходом заболевания, однако данные по этому поводу неоднозначны.

В основе предположения о наличии такой корреляции находятся молекулярно-биологиче-

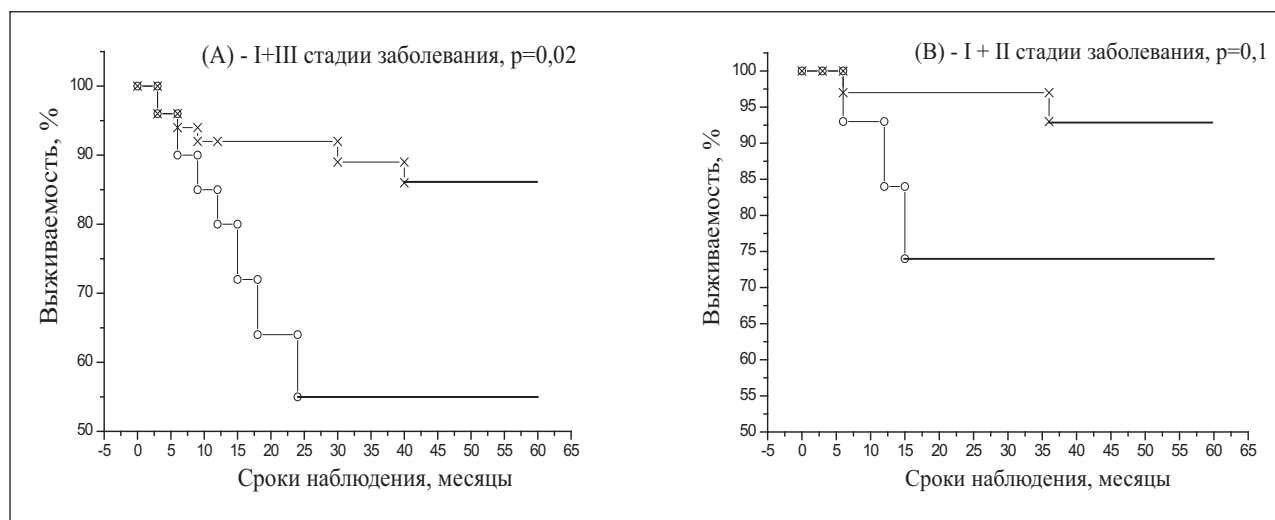


Рис.1. Безрецидивная выживаемость больных РШМ с —о— высокоинтегрированной ДНК ВПЧ (степень интеграции >50%) и с —х— эписомальной+низкоинтегрированной ДНК вируса (степень интеграции < 50%) I+III (А) и I+II стадий (В).

ские данные экспериментальных исследований. В частности было установлено, что интеграция ДНК ВПЧ 16 типа в клеточный геном сопровождается разрушением открытой рамки считывания E1 и делецией вирусного гена E2, что приводит к потере его функциональной активности как негативного регулятора транскрипции вирусных онкогенов E6/E7. Белковые продукты указанных онкогенов инактивируют клеточные белки p53, pRb и тем самым нарушают механизмы апоптоза и контроля клеточного цикла, что способствует повышению резистентности опухолевых клеток к повреждающим воздействиям [5, 6, 12]. Кроме того, показано, что E6 онкопротеин увеличивает экспрессию гена эксцизионной репарации нуклеотидов ERCC1, что также приводит к повышению резистентности опухолевых клеток к действию ионизирующего излучения и алкилирующих агентов [7]. С другой стороны, известно, что тот же онкопротеин E6 способен увеличивать апоптотическую гибель клеток под влиянием ряда противоопухолевых химиопрепаратов и ионизирующего излучения, например, за счет повышения экспрессии и функциональной активности Cdc2, играющего важную роль в контроле клеточного цикла [13, 17]. Таким образом, в экспериментальных условиях отмечается сложный и неоднозначный характер влияния на радио- и химиочувствительность клеток вирусных онкопротеинов, количество которых зависит от интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном. Логично полагать, что подобная противоречивость результатов сравнения первичного ответа на лучевую терапию опухолей с разным физическим статусом ВПЧ возможна и *in vivo*.

В последние годы получены многочисленные данные о влиянии интеграции ДНК ВПЧ на клеточный геном. Выявлено более 250 сайтов интеграции ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина [15, 23]. Показано, что интеграция вируса происходит не случайным образом, затрагивает преимущественно хрупкие участки, точки транслокации и транскрипционно-активные участки хроматина, гены, вовлеченные в процесс опухолевой транс-

формации клеток [9, 18, 21] и может изменять их экспрессию. Так, например, наиболее известный сайт интеграции ВПЧ находится вблизи локуса MYC. Интеграция вируса в этот локус коррелирует с повышенным уровнем экспрессии MYC и амплификацией протонкогена c-myc [18]. Вблизи сайтов интеграции ВПЧ расположено значительное число последовательностей, кодирующих miRNAs [3, 15, 20], которые связаны с такими важными процессами регуляции, как пролиферация, дифференцировка и апоптоз, а в опухолевых клетках их регулирующая функция часто нарушена [2, 8]. Интеграция ВПЧ в гены опухолевых супрессоров — ген ZBTB7C и ген цинковых пальцев приводит к полной потере их функциональной активности [14, 19].

В целом анализ данных литературы дает основание полагать, что изменения клеточного генома, вызванные интеграцией ВПЧ, могут быть значимы не только в процессе трансформации клеток и канцерогенезе РШМ, но также могут повышать агрессивность уже возникшей опухоли и, таким образом ухудшать отдаленные результаты лечения. Действительно, по нашим данным, безрецидивная выживаемость больных в группе с «высокоинтегрированной» (степень интеграции >50%) ДНК вируса на всех этапах исследования (спустя 3, 4 и 5 лет после окончания основного курса лечения) статистически значимо ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе, объединяющей пациентов с эписомальной и «низкоинтегрированной» ДНК ВПЧ16. Особенно важно, что в этих группах не установлено статистически значимых различий непосредственной реакции опухоли ШМ на лечение. Более того, в группе с «высокоинтегрированной» ДНК вируса на ранних сроках наблюдения преобладает доля полной регрессии опухоли. Выявленные закономерности справедливы как для опухолей I–III стадий, так и для менее распространенных — I–II стадий. В соответствии с полученными данными, можно полагать, что интеграция ДНК ВПЧ16 в клеточный геном является независимым фактором прогно-

Таблица 4

Первичный ответ на противоопухолевую терапию и клинический исход заболевания у больных РШМ в соответствии с физическим статусом ДНК ВПЧ16

ДНК ВПЧ16	Стадия заболевания	Регрессия опухоли	3–4 г после лечения		5 л после лечения	
			Ремиссия	Прогрессир. + умерли	Ремиссия	Прогрессир. + умерли
высокоинтегрированная	I–III	Полная Частичная	3 (50%) 3 (50%)	4 (57%) 3 (43%)	2 (50%) 2 (50%)	4 (57%) 3 (43%)
	I–II	Полная Частичная	3 (60%) 2 (40%)	2 (67%) 1 (33%)	2 (50%) 2 (50%)	2 (67%) 1 (33%)
эписомальн. + низкоинтегрированная	I–III	Полная Частичная	14(48%) 11(52%)	0 (0%) 6 (100%)	12 (45%) 10 (55%)	0 (0%) 6 (100%)
	I–II	Полная Частичная	12(60%) 8 (40%)	0 (0%) 2 (100%)	10 (56%) 8 (44%)	0 (0%) 2 (100%)

за клинического исхода РШМ и может служить одним из критериев выбора тактики лечения заболевания. При этом особого внимания, по-видимому, заслуживает период после проведения основного курса терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куведя Д.А., Ермакова Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Высокая вирусная нагрузка и интеграция ВПЧ в геном человека как молекулярные маркеры диспластических изменений шейки матки // Сб. трудов 6-ой всероссийской научно-практической конференции. — М. 2007. — Т. III. — С. 130–132.
2. Calin GA, Sevignani C, Dumitru C et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers // Proc Natl Acad Sci USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 2999–3004.
3. Calin GA, Croce GM. MicroRNAs and chromosomal abnormalities in cancer cells // Jncogene. — 2006. — Vol. 25. — P. 6202–6210.
4. Dabic MM, Nola M, Tomicic I. et al. Adenocarcinoma of uterine: prognostic significance of clinicopathologic parameters, flow cytometry analysis and HPV infection // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2008. — Vol. 87. — P. 366–372.
5. Gammoh N, Isaacson E, Tomaic V. et al. Inhibition of HPV-16 E7 oncogenic activity by HPV-16 E2 // Oncogene. — 2009. — Vol. 28. — P. 2299–2304.
6. Hamid NA, Brown C, Gaston K. The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins // Cell Mol Life Sci. — 2009. — Vol. 66. — P. 1700–1717.
7. Hampson L, El Said Abd el Hady, Moore JV. et al. The HPV 16 E6 and E7 proteins and the radiation resistance of cervical carcinoma // FASEB J. — 2001. — Vol. 15. — P. 1445–1463.
8. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact // 2009. — J Clinical Oncol. — Vol. 27. — P. 5848–5856.
9. Kraus I, Driesch C, Vinokurova S et al. The majority of viral-cellular fusion transcripts in cervical carcinomas contrascribe cellular sequences of known or predicted genes // Cancer Res. — 2008. — Vol. 68. — P. 2514–2522.
10. Lindel K, Burri HU, Altermatt HJ. et al. Human papillomavirus status in advanced cervical cancer predictive and prognostic significance for curative radiation treatment // Int J Gynecol Cancer. — 2005. — Vol. 15. — P. 278–284.
11. Lindel K, de Villers EM, Burri P. et al. Impact of viral E2-status on outcome after radiotherapy for patients with human papilloma 16-positive cancer of the uterine cervix // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2006. — Vol. 65. — P. 760–765.
12. Lindel K, Rieken S, Daffinger S. et al. The transcriptional regulator gene E2 of the Human Papillomavirus (HPV) 16 influences the radiosensitivity of cervical keratinocytes // Radiat Oncol. — 2012. — Vol. 7. — P. 187–197.
13. Liu ZG, Zhao LN, Liu YW. et al. Activation of Cdc2 Contributes to Apoptosis in HPV E6 Expressing Human Keratinocytes in Response to Therapeutic Agents // J Mol Biol. — 2007. — Vol. 374. — P. 334–345.
14. Liu Z, Yang X, Li Z et al. CASZ1, a candidate tumor-suppressor gene, suppresses neuroblastoma tumor growth through reprogramming gene expression // Cell Death Differ. — 2011. — Vol. 18. — P. 1174–1183.
15. Matovina M, Sabol I, Grubisic G et al. Identification of human papillomavirus type 16 integration sites in high-grade precancerous cervical lesions // Gynecol Oncol. — 2009. — Vol. 113. — P. 120–127.
16. Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R et al. Prognostic Significance of HPV Physical Status and Integration Sites in Cervical Cancer // Asian Pacific J Cancer Prevent. — 2009. — Vol. 10. — P. 355–360.
17. Pang E, Delic NC, Hong A et al. Radiosensitization of oropharyngeal squamous cell carcinoma cells by human papillomavirus 16 oncoprotein E6*1 // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2011. — Vol. 79. — P. 860–865.
18. Peter M, Rosty C, Couturier J et al. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors // Oncogene. — 2006. — Vol. 25. — P. 5985–5993.
19. Schmitz M, Driesch C, Beer-Grondke K et al. Loss of gene function as a consequence of human papillomavirus DNA integration // Int.J.Cancer. — 2012. — Vol. 131. — P. E593–E602.
20. Schmitz M, Driesch C, Jansen L et al. Non-Random Integration of the HPV Genome in Cervical Cancer // PLoS one. — 2012. — Vol. 7. — P. e39632–e39641.
21. Thorland EC, Myers SL, Gostout BS et al. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors // Oncogene. — 2003. — Vol. 22. — P. 1223–1237.
22. Vernon S, Unger E, Miller D et al. // Association of human papillomavirus type 16 integration in the E2 gene with poor disease-free survival from cervical cancer // Int. J. Cancer (Pred. Oncol.). — 1997. — Vol. 74. — P. 50–56.
23. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract // Cancer Res. — 2004. — Vol.64. — P. 3878–3884.

*V.I.Kiseleva, L.I. Krikunova, L.S.Mkrtchan,
L.V. Lyubina, G. P.Bezyaeva, L.V.Panarina,
A.S.Saenko, I.A.Zamulaeva.*

THE SIGNIFICANCE OF PHYSICAL STATUS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 16 FOR PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF INVASIVE CERVICAL CANCER TREATMENT

Medical Radiological Research Center of Russian Ministry of Health, Obninsk

For the 83 patients with HPV16-cancer of the cervix (cervical cancer) I–III stages it was performed a comparative analysis of primary tumor response to therapy, the clinical outcome of the disease for 3–5 years after radical treatment and an evaluation of the possible contribution in these rates of the physical status of the virus. It was shown that total tumors regression in the early stages of the observation predominate in patients with «high-integrated» virus DNA (the degree of integration > 50%) of compared with a group of patients with episomal and «low-integrated» form of the virus, but in a distant periods (3–5 years) in the first group predominate an adverse outcome of disease. This pattern is true for tumors of stage I–III, and for less common — I–II stages. It is assumed that the integration of HPV16 DNA into the cellular genome may serve as an independent predictor of clinical outcome of cervical cancer.

Поступила в редакцию 29.07.2013