

Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Россия, Санкт-Петербург)

ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЦИСТА: ОТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ДО ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Чубенко

VIRUS-ASSOCIATED TUMORS IN POINT OF VIEW OF THE MEDICAL
ONCOLOGIST: FROM EPIDEMIOLOGY TO TREATMENT

В.А. Чубенко

Кандидат медицинских наук,
Заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей,
СПбКНПЦСВМП (о),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская д. 68 А.
E-mail: vchubenko@me.com.

V.A. Chubenko

Candidate of Medicine,
Head of Chemotherapy Department of Solid Tumors,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji,
Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: vchubenko@me.com.

На сегодняшний день вирусы являются основным этиологическим фактором 15% опухолей во всем мире и более 25% в развивающихся странах. Особенностью является возникновение злокачественных новообразований после длительного латентного периода, который может достигать до 30 лет. Эпидемиология вирусной инфекции и способы ее передачи позволяют выделить группы риска среди населения, что является необходимым для разработки методов диагностики и скрининговых программ. Особое внимание уделяется прогностическому значению вирусов с точки зрения выбора оптимальных стратегий терапии. Однако ведущая роль в изучении данного типа новообразований принадлежит методам профилактики, основой которой является создание вакцин, направленных на предотвращение первичной вирусной инфекции.

Ключевые слова: вирус-ассоциированные опухоли, эпидемиология, прогноз, клинические особенности, вакцинопрофилактика.

At the present moment viruses are the main etiological factor of 15% of the tumors in worldwide and more than 25% in the developing countries. The occurrence of the malignant neoplasms after a long latent period, which can reach up to 30 years, is the main specialty. The viral epidemiology and transmission are used to distinguish the groups of risk, resulting in the development of the diagnostic and the screening programs. The viruses as a prognostic factor are attended in terms of the choice of the optimal treatment strategies. Our growing knowledge of the role of viruses as a cause of the tumor has led to the development of vaccines to help prevent certain human cancers.

Keywords: virus-associated tumors, epidemiology, prognosis, clinical features, vaccination.

Вирус-ассоциированные опухоли – что это? Какие вирусы их вызывают и почему? В чем их особенности? Что важно для клинициста с точки зрения заболеваемости, патогенеза, диагностики, профилактики и лечения данных злокачественных новообразований?

Исторически первые работы, посвященные изучению вирусной этиологии опухолей, относятся к началу XX века и принадлежат Ellerman и Bang (1908 год) и Rous (1911 год) [1]. Только лишь спустя 50 лет после получения этих экспериментальных данных на моделях лейкемии и сарком был открыт первый опухоль-ассоциированный вирус. Antony Epstein, Bert Achong и Yvonne Barr обнаружили вирусные частицы в клеточной культуре, полученной от больных детей лимфомой Беркитта. На сегодняшний день эти частицы известны под названием вируса Эпштейна-Барр (EBV) [2]. Дальнейшие экспериментальные исследования подтвердили роль EBV и других вирусов в этиологии различных неоплазм. Кульминацией изучения вирусной теории этиологии и патогенеза опухолей явилось вручение Нобелевской премии по физиологии и медицине Haraldzur Hausen (2008 год) за открытие вируса папилломы человека (HPV) как причины развития рака шейки матки [3]. На сегодняшний день известны 7 вирусов, которые классифицируются Международным Агентством по изучению рака (МАИР) в качестве канцерогенов первой категории. К ним относятся EBV, саркома Капоши-ассоциированный герпес-вирус (KSHV или человеческий герпес-вирус 8), вирус папилломы человека – HPV (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, и 59 – известные как типы высокого риска развития опухолей), полиомавирус клеток Меркеля (MCPV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV) и человеческий вирус Т-клеточного лейкоза тип 1 (HTLV1) [4]. Они вызывают 15% различных видов опухолей во всем мире и

более 25% в развивающихся странах [5]. Из 14 миллионов выявленных новых случаев рака HPV вызывает 630 000, вирус гепатита В 420 000, вирус гепатита С 170 000, EBV – 120 000. При этом в США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии вирусная инфекция в качестве канцерогена выступает в 5% случаев, а в экваториальной Африке занимает второе место.

Почему вирус вызывает рак? Вирус-опосредованный канцерогенез является многоступенчатым процессом и включает различные механизмы, связанные с жизненным циклом вируса в клетке. При этом традиционные постулаты Кохао роли биологического агента в развитии острой инфекции (патоген определяется только у больных и не определяется у здоровых; патоген может вызывать только одно заболевание и не определяется при других; патоген, выделенный от больного, должен вызывать болезнь при введении здоровому организму; патогены, вызывающие инфекцию и выделенные из зараженного организма, всегда идентичны) не применимы для понимания вирусной этиологии опухолей. Это связано с тем, что опухоль-ассоциированные вирусы могут находиться в клетках здоровых людей и никогда не вызвать рак. Кроме того, географическое распределение, например эндемичной лимфомы Беркитта (экваториальная Африка), не соответствует распределению EBV-инфекции в мире [6]. На сегодняшний день основным критерием вирусной этиологии опухоли является определение при моноклональном анализе вируса или вирусных частиц во всех опухолевых клетках, что доказывает наличие хронической инфекции, предшествующей злокачественной трансформации, а также детекция вирусных онкогенов, появление которых в геноме клетки способствует инициации опухоли. Вирусный канцерогенез может быть двух видов: прямой и опосредованный. Прямой механизм заключается в том, что после инфицирования вирус сохраняется и под-

Таблица 1.

Онковирусы и типы злокачественных опухолей

Вирус	Тип злокачественной опухоли
EBV	Лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, Т-клеточная и НК-лимфома, рак носоглотки, рак желудка
KSHV	Саркома Капоши, лимфопролиферативные заболевания
HPVs	Рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, рак полового члена, рак анального канала, рак прямой кишки, рак ротоглотки (задняя поверхность глотки, основание языка и миндалины)
MCPV	Карцинома Меркеля
HBV	Рак печени
HCV	Рак печени
HTLV1	Т-клеточная лимфома взрослых/ Т-клеточный лейкоз

держивается в клетке как независимый генетический элемент либо в виде эписом (герпес-вирусы), либо в структуре ДНК хозяина (ретровирусы или вирус гепатита В). Это приводит к инактивации генов p53 и pRB, нестабильности генома и увеличению числа мутаций, регуляции величины теломеры, изменению полярности клеток, образованию miРНК. Опосредованный механизм включает формирование хронического воспаления и оксидативного стресса в микроокружении нормальных клеток за счет продукции провоспалительных хемокинов инфицированными клетками (вирус гепатита С), что приводит к постоянной антигенной стимуляции. Другой особенностью является индукция иммуносупрессии в окружающих тканях вследствие разрушения или нарушения функции CD8+ лимфоцитов (HIV, EBV, KSHV) [7, 8].

Вирус-ассоциированные опухоли представлены в таблице 1.

HPV-ассоциированные опухоли

Вирусы папилломы человека относятся к семейству Papillomaviridae и представляют собой двуцепочечную молекулу ДНК. На сегодняшний день описаны более 100 вариантов данной группы патогенов, участвующих в развитии различных нозологий. Их можно разделить на 2 группы: низкого и высокого риска. К низкому риску относятся подтипы 6 и 11, которые приводят к формированию кожных и аногенитальных кондилом, а также папилломатозу верхних дыхательных путей, которые практически не озлокачиваются. Подтипы 16 и 18 относятся к высокому риску и наиболее часто встречаются в этиологии злокачественных опухолей. Первый, главным образом, связан с опухолями ротоглотки (до 95%) и инвазивным раком шейки матки (до 70%), второй – с плоскоклеточной карциномой различных локализаций. Вирус папилломы человека передается контактным и половым путем. Особенностью является длительная персистенция вируса без какой-либо клинической картины. У 50–60% носителей могут серологически определяться анти-HPV антитела. Естественная история роста HPV-ассоциированных опухолей составляет 10–30 лет от момента первичного инфицирования. Патогенез опухолевой прогрессии на фоне HPV инфекции характеризуется различной на каждом этапе экспрессией вирусных онкогенов и накоплением мутаций в геноме хозяина. Клинически это проявляется интраэпителиальными изменениями (CIN-1, CIN-2, CIN-3). Основными онкобелками являются E6 и E7, которые необходимы для поддержания злокачественного фенотипа в связи с инактивацией генов ретинобластомы (Rb) и p53. Это важно отметить, поскольку подобная инактивация приводит к повышению экспрессии p16INK4A (ингибитор циклин-зависимой киназы 2A/ опухольный супрессор 1), что используется в качестве суррогатного маркера онкогенной HPV-инфекции. Обычно

вирус не интегрируется в геном нормальной клетки и активность онкогенов подавляется белком E2. В случае опухолевой прогрессии вирус находится в геноме инфицированной клетки и приводит к потере функции E2, инициируя злокачественную трансформацию [6]. К факторам риска, способствующим персистенции вируса, относятся курение (риск развития рака ротоглотки), иммунодефицитные состояния, множество сексуальных партнеров, многоплодие (риск развития рака шейки матки), длительное применение оральных контрацептивов, плохая гигиена ротовой полости, хронические очаги воспаления, полиморфизм генов HLA (HLA-DRB1* 1301-HLADQA1* 0103-HLA-DQB1* 0603), низкий уровень фолатов и витамина B12 [9, 10].

В связи с активным развитием скрининга и программ вакцинации необходимо понимание эпидемиологии HPV-инфекции и ассоциированных с ней опухолей. На сегодняшний день около 70 миллионов человек являются инфицированными. HPV-ассоциированные опухоли составляют 4,5% от общего числа, причем 8,6% у женщин и 0,8% у мужчин (таблица 2). Интересно отметить различия в географическом распространении данного типа опухолей у женщин: менее 3% в Австралии/ Новой Зеландии и США и более 20% в Индии и Экваториальной Африке. Подавляющее большинство (83%) составляет HPV-ассоциированный рак шейки матки, 2/3 которого приходится на развивающиеся страны. Среди других опухолей аногенитальной области ежегодно регистрируется 8 500 больных раком вульвы, 12 000 – раком влагалища, 35 000 – раком анального канала (половина у мужчин) и 13 000 – раком полового члена. HPV-ассоциированные опухоли головы и шеи составляют 38 000 случаев в год, 21 000 из которых приходится на долю рака ротоглотки. Известны 2 патогенетических подтипа опухоли данной локализации: HPV-ассоциированный и связанный с приемом алкоголя и табака. Заболеваемость первым вариантом на сегодняшний день повышается в развитых странах в связи с ростом HPV-инфекции на фоне снижения потребления алкоголя и табака. С 1998 по 2004 год в США заболеваемость раком ротоглотки увеличилась в 3 раза. При этом регистрация HPV в опухоли возросло с 16% до 73%. На сегодняшний день до 70–80% раков ротоглотки в Северной Америке и Западной Европе связаны с HPV-инфекцией. Второй патогенетический подтип лидирует в развивающихся странах. При этом в Северной Америке заболеваемость HPV-негативными опухолями снизилась на 50% [10]. Участие различных подтипов вируса папилломы человека в развитии опухолей следующее: в основном, HPV 16/18 – 73%, HPV 6/11/31/33/ 45/52/58 – 10% [14].

Для сравнения с общемировыми данными число случаев злокачественных опухолей, связанных с HPV-вирусом, ежегодно выявляемых в США, представлены в таблице 3 [12].

Таблица 2.

HPV-инфекция и злокачественные опухоли

Локализация	Число случаев	Метод определения вируса	Географический регион	Число HPV-положительных случаев
Рак шейки матки (C53)	530 000	ПЦР в опухоли или клетках	По всему миру	100%
Рак полового члена (C60)	26 000	ПЦР в опухоли	По всему миру	50%
Рак анального канала (C21)	40 000	ПЦР в опухоли и гиперэкспрессия p16INK4a	По всему миру	88%
Рак вульвы (C51)	34 000	ПЦР в опухоли и гиперэкспрессия p16INK4a	По всему миру	43%
Рак влагалища (C52)	15 000	ПЦР в опухоли и гиперэкспрессия p16INK4a	По всему миру	70%
Рак ротоглотки (C01, C09-C10)	96 000	ПЦР в опухоли с HPV E6/E7 экспрессией	Северная Америка Северная и Западная Европа Восточная Европа Южная Европа Австралия Япония Другие страны	56% 39% 38% 17% 45% 52% 13%

Таблица 3.

Ежегодное число случаев HPV-ассоциированных опухолей в США

Локализация	Число случаев ежегодно	% HPV-ассоциированных опухолей
Рак шейки матки	11 771	90,6%
Рак влагалища	802	75%
Рак вульвы	3 554	68,8%
Рак полового члена	1 168	63,3%
Рак анального канала	5 010	91,1%
Мужчины	1 750	88,7%
Женщины	3 260	92,5%
Рак ротоглотки	15 738	70,1%
Мужчины	12 638	72,4%
Женщины	3 100	63,3%
ВСЕГО	38 793	79,1%

Ежегодно выявляется 38793 HPV-ассоциированных опухолей, причем 23 000 (59%) среди женщин и 15 793 (41%) среди мужчин, что составляет 11,7 на 100 000 населения. Это составляет 3% из всех злокачественных опухолей у женщин и 2% у мужчин. Интересно отметить, что определение вируса папилломы человека различных типов среди всех случаев составляет 79% (19 200 у женщин и 11 600 у мужчин). К наиболее часто встречающимся локализациям относятся рак шейки матки (7,4 на 100 000 населения) и плоскоклеточный рак ротоглотки (4,5 на 100 000

населения). Особенностью является распределение HPV-опухолей по полу: рак ротоглотки в 7 раз (в мире в 4 раза) чаще встречается у мужчин (7,6 и 1,7, соответственно), а рак анального канала чаще регистрируется среди женщин (1,8 и 1,1, соответственно). Что касается влияния расовых особенностей, то рак шейки матки чаще встречается у афроамериканцев (9,2 на 100 000 населения). Похожая ситуация характерна и для рака полового члена. Медиана возраста HPV-ассоциированных опухолей представлена в таблице 4 [12].

Таблица 4.

Медиана возраста при диагнозе HPV-ассоциированных опухолей

Локализация	Медиана возраста, лет
Рак шейки матки	49
Рак влагалища	67
Рак вульвы	66
Рак полового члена	69
Рак анального канала	62 – женщины, 59 – мужчины
Рак ротоглотки	62 – женщины, 61 – мужчины

Диагностика HPV-инфекции заключается в определении вирусной ДНК в клетках опухоли либо иммуногистохимическое определение белка p16 с последующим выполнением ПЦР-теста [10]. Согласно рекомендациям Американского Общества Онкологов метод ПЦР показан для скрининга рака шейки матки у женщин от 30 лет в комбинации с Pap тестом (цитологический скрининг). Генетический тест не рекомендуется женщинам более молодого возраста. Кроме того, ПЦР-тест рекомендуется при наличии измененных клеток при Pap-тесте. При возникновении ситуации, когда Pap тест нормальный, а ДНК-тест положительный, необходимо: в течение года повторить и тот, и другой тест; либо выполнить типирование вируса. В случае обнаружения 16 или 18 подтипов рекомендуется кольпоскопия. К сожалению, на сегодняшний день, нет оптимального метода скрининга других локализаций, связанных с HPV-инфекцией.

Эффективного медикаментозного **патогенетического лечения HPV-инфекции** на сегодняшний день нет. Методы терапии направлены на уже сформированные генитальные кондиломы, доброкачественные опухоли верхних дыхательных путей, предраковые изменения шейки матки. К ним относятся: криохирurgia, петлевая электроэксцизия, хирургическая конизация, лазерная вапоризация.

Особенности клинического течения HPV-ассоциированных опухолей.

HPV-ассоциированные опухоли ротоглотки имеют более благоприятный прогноз: риск смерти снижается на 28%, а риск развития рецидива заболевания на 49%. Объективный ответ на фоне терапии составляет для HPV-положительных опухолей 84% и для HPV-негативных – 57%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составляет 86% и 53%, а общая выживаемость 95% и 62%, соответственно [13]. Попытками объяснения этому факту являются: 1) реактивация p53 на фоне терапии HPV-положительных опухолей; 2) молодой возраст; 3) практически отсутствие сопутствующей патологии и факторов риска таких как, например, курение; 4) персистенция HPV в миндалинах может поддерживать противоопухолевый иммунный ответ после

химиолучевой терапии; 5) радиочувствительность HPV-положительных опухолей; 6) «ранняя» диагностика (у 51% больных заболевание проявляется увеличением шейных лимфатических узлов по сравнению с 18% для HPV-негативных опухолей); 7) большее местное распространение HPV-негативных опухолей, рефрактерное к проводимой терапии [10]. Разный прогноз патогенетических типов рака ротоглотки послужил основанием для пересмотра классификации опухолей головы и шеи. На сегодняшний день она разделяет опухоли на HPV-положительные и негативные, а также включает анализ экспрессии белка p16 [14].

Клиническое значение позитивной экспрессии P16INK4A было продемонстрировано при раке шейки матки. При анализе 1 633 случаев гиперэкспрессия означала хороший прогноз и коррелировала с отсутствием регионарного метастазирования в лимфатические узлы (OR=0,51, 95% CI: 0,28–0,95, p=0,04), увеличением безрецидивной (RR=0,6, 95% CI: 0,44–0,82, p=0,001) и общей выживаемости (RR=0,42, 95% CI: 0,24–0,72, p=0,002) [15]. Подобные результаты были получены и при анализе 649 больных раком полового члена и 475 больных раком вульвы [16, 17]. Безусловно, полученные данные должны в будущем учитываться для планирования стратегии терапии HPV-ассоциированных опухолей. Однако, на сегодняшний день, снижение интенсивности химиолучевой терапии при HPV-положительном раке ротоглотки не продемонстрировало улучшение результатов лечения. Риск развития рецидива на фоне лучевой терапии в комбинации с цетуксимабом составляет 16%, а при применении стандартного химиолучевого лечения – 6% (HR=3,39; 1,61–7,19; p=0,0007) [18]. В конечном итоге требуется проведение дополнительных исследований в этом направлении.

Почему, казалось бы, при едином этиологическом факторе, опухоли ротоглотки лучше отвечают на терапию по сравнению с раком шейки матки? Это связано с иммунологическими особенностями более благоприятными для рака ротоглотки, характером микробиома во влагалище и шейке матки (снижение Lactobacillus, увеличение анаэробных бактерий и высокое pH поддерживают HPV-инфекцию), более ранним проявлением заболеваний головы и шеи [10].

Методы лечения HPV-ассоциированных опухолей осуществляются согласно международным рекомендациям и включают в себя хирургический метод на ранних стадиях болезни, химиолучевую терапию для местнораспространенной формы и системную лекарственную терапию при наличии отдаленных метастазов (с включением в схемы препаратов платины). Особое место в лечении этой группы опухолей занимает иммунотерапия (ингибиторы контрольных точек, вакцины), эффективность которой продемонстрирована в ряде клинических исследований II–III фазы.

Наличие этиологического фактора в развитии данных злокачественных новообразований позволя-

ет создавать и разрабатывать эффективные методы профилактики. Вторичная профилактика подразумевает цитологический скрининг, что активно применяется при раке шейки матки. По данным литературы от 70 до 90% HPV-ассоциированных опухолей могут быть предотвращены первичной профилактикой – вакцинацией. На сегодняшний день доступны вакцины к 16 и 18 типам HPV-инфекции, которые являются триггером большинства опухолей. Кроме того, появляются новые препараты к 31, 33, 45, 52 и 58 типам, которые вызывают еще 10% злокачественных новообразований. FDA одобрены к клиническому применению 3 вакцины: «Гардасил» (4-валентная вакцина к HPV 16/18 и HPV 6/11), «Гардасил9» (9-валентная вакцина к HPV 6/11/16/18, а также к HPV 31/33/45/52/58), «Церварикс» (бивалентная вакцина к HPV16/18). Данные препараты защищают клетки от первичного заражения и неэффективны в лечении уже персистирующей HPV-инфекции или вызванных ею патологических состояний. Препараты назначаются внутримышечно 3 раза каждые 6 месяцев. 9-валентная вакцина одобрена FDA для двукратного приема. В Европейских странах дети моложе 15 лет могут быть дважды вакцинированы любым препаратом. Согласно рекомендациям ВОЗ, в большинстве стран первичная целевая группа с положительным отзывом на иммунизацию от HPV – девочки-подростки в возрасте от 9 до 14 лет. Календарь прививок для вакцин зависит от возраста реципиента вакцины. Для женщин младше 15 лет на момент первой вакцинации рекомендована вакцинация 2 дозами (0, 6 месяцев). Если интервал между дозами составляет менее 5 месяцев, следует ввести третью дозу как минимум через 6 месяцев после первой дозы. Для женщин в возрасте 15 лет и старше на момент первой вакцинации: рекомендована вакцинация 3 дозами (0, 1–2, 6 месяцев). Схема введения 3 доз является обязательной для лиц с иммунной недостаточностью и/или зараженных ВИЧ/СПИД. В Северной Америке рекомендована вакцинация мальчиков и девочек в возрасте 11–12 лет с последующей ревакцинацией в возрасте 26 и 21 год для девочек и мальчиков, соответственно [13]. Барьерные методы контрацепции не обеспечивают полноценную профилактику HPV-инфекции. На сегодняшний день вакцинация является наиболее эффективной стратегией снижения смертности от HPV-ассоциированных опухолей. Более 118 миллионов женщин в возрасте от 10 до 20 лет включены в программы профилактики вируса папилломы человека. При этом только 1% из них относится к развивающимся странам. В этой ситуации необходимо отметить, что программы вакцинации более эффективны в развивающихся странах (74%), чем в странах с высоким достатком (48%) [19]. HPV-вакцина продемонстрировала свою эффективность при раке вульвы, влагалища, анального канала (подтипы 16/8 у женщин и у мужчин). В только одном исследова-

нии, на сегодняшний день, продемонстрирована эффективность HPV-вакцины для опухолей ротовой полости: в Коста-Рике у женщин, вакцинированных бивалентным препаратом, отмечено снижение распространения HPV 16/18-инфекции на 93,3% по сравнению с контрольной группой через 4 года после вакцинации. Однако, учитывая длительный латентный период инфекции (почти 30 лет), снижение заболеваемости HPV-положительным раком ротоглотки возможно ожидать скорее всего к 2060 году.

НСV/НВV-ассоциированные опухоли

Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству *Hepadnaviridae* и представляет ДНК-содержащий вирус, тропный к ткани печени как у животных, так и у людей. Вирус поражает гепатоциты человека в любом возрасте. Основным патогенетическим механизмом канцерогенеза является экспрессия вирусного белка НВх, участвующего в репликации ДНК, транскрипции и процессах репарации генома клеток [20].

Вирус гепатита С (НСV) относится к семейству РНК-содержащих вирусов *Flaviviridae*. Патогенез опухолевой трансформации обусловлен вирусным онкобелком Core, который активирует MAP-киназы, NFκB и beta-катенин сигнальные пути. Кроме того, Core регулирует продукцию ROS за счет индукции синтетазы нитрита азота и COX-2. Располагаясь в митохондриях, белок регулирует экспрессию митохондриальных шаперонов, изменяя активность цитохрома С оксидазы, что приводит к оксидативному стрессу и повреждению ДНК. В результате вирус подавляет активность генов p53 и pRb, что приводит к промоции гепатоцеллюлярной карциномы [21].

Кровь является основным путем передачи вирусов. В этой связи в группу риска входят лица, перенесшие медицинские процедуры (гемотрансфузии, диализ почек, при повторном использовании шприцев, катетеров, игл), потребители инъекционных наркотиков, люди, употреблявшие интраназальные препараты или перенесшие косметические процедуры, работники здравоохранения, люди, совершающие поездки в эндемичные районы, члены семей и сексуальные партнеры людей с хронической инфекцией гепатита В, а также люди с многочисленными сексуальными партнерами. Особую группу составляют ВИЧ-инфицированные мужчины, а также ВИЧ-инфицированные люди и дети, рожденные матерями с ВИЧ-инфекцией [22]. Патоген поражает гепатоциты, вызывая острое воспаление. При этом достаточно часто происходит переключение в хроническую фазу инфекции, когда иммунная система не способна элиминировать вирус. Клинически подобное патологическое состояние может трансформироваться в гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (73,4% от всех случаев). К дополнительным факторам риска развития рака печени относятся чрезмерное употребление алкоголя, курение, жировой гепатоз,

ожирение, сахарный диабет 2 типа, наследственность, работа с токсическими продуктами, наличие ВИЧ-инфекции.

Эпидемиология

На сегодняшний день в мире зарегистрировано более 240 миллионов инфицированных HBV и 140 миллионов – HCV, из которых у 40% установлен диагноз хронический гепатит, и у 1–4% рак печени. Около 400 000 больных ежегодно погибают в связи с хронической вирусной инфекцией. Наибольшее распространение HCV-инфекции (более 3%) наблюдается в странах Восточной Европы и Центральной Азии, наименьшее (менее 0,5%) – в странах Западной Европы. Распределение числа больных хроническим гепатитом С по странам представлено в таблице 5 [23].

Таблица 5.

Число больных хроническим гепатитом С

Страна	Число больных (млн)
Китай	9,8
Пакистан	7,1
Индия	6,2
Египет	5,6
Россия	4,7

HBV-инфекция менее распространена в странах Западной Европы и Северной Америки – составляет 1% от числа инфицированных. В основном, регистрируется в странах Западного Тихоокеанского региона – более 95 миллионов, в Африке – 75 миллионов, Центральной и Южной Америке – 7 миллионов. В эндемичных районах HBV-инфекции (Африка и Азия) возможна трансплацентарная передача вируса, что объясняет более молодой возраст развития рака печени [24].

Число случаев гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной вирусом гепатита В составляет 19,2%, вирусом гепатита С 7,8% от числа всех вирус-ассоциированных опухолей. Необходимо отметить неуклонный рост заболеваемости в мире: с 1990 по 2013 год число заболевших раком печени увеличилось на 60%, при этом в связи с HBV-инфекцией на 51%, HCV – на 29%. Наиболее часто HBV-ассоциированный рак печени встречается в Восточной Азии (17%), реже (10%) – в странах Западной Европы и США. HCV-ассоциированный рак печени встречается 30–50% в США, 44–75% в Европе, 80–90% в Японии [25]. Мужчины заболевают в 2–2,5 раза чаще женщин. Больше всего рак печени характерен для людей в возрасте от 50 до 69 лет.

Диагностика

Скрининг на инфекцию HBV и HCV подразумевает анализ крови на ДНК и РНК вируса для подтверждения вирусемии и, следовательно, хронической инфекции.

Кроме того, разработаны серологические методы определения вирусных антигенов (HBsAg). Они могут выступать в роли предиктивного фактора развития рака печени: при позитивном серологическом тесте риск возрастает в 14 раз, минимальный риск при HBsAg менее 1000 МЕ/мл. На сегодняшний день все медицинские сообщества рекомендуют скрининг гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом на фоне подтвержденного хронического гепатита В и С. В ряде случаев к целевой популяции относят больных с циррозом печени невирусной этиологии, HBV в нецирротической стадии (азиатские мужчины старше 40 лет, азиатские женщины старше 50 лет, при наследственном анамнезе рака печени, афроамериканцы любого возраста), а также с 3 стадией фиброза печени вследствие HCV [24]. Особенности являются: 1) от 15 до 45% инфицированных людей спонтанно освобождаются от вируса гепатита С в течение 6 месяцев после приобретения инфекции; 2) время от инфицирования до развития карциномы печени может составлять до 20 лет.

Патогенетическое лечение

Несмотря на высокие уровни распространенности болезни, большинство людей инфицированных вирусом, не знают о своей инфекции. При этом на сегодняшний день, в отличие от других хронических инфекций, развитие лекарственных средств из группы аналогов нуклеотидов, а также создание непосредственно противовирусных препаратов позволяет контролировать HBV и HCV инфекцию, практически до излечения. Вследствие подавления активности вируса возможно влияние на заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой в мире. Например, в азиатском регионе ежегодная заболеваемость больных раком печени на фоне противовирусной терапии снижается до 0,9–5,4%. При анализе 1 951 больных с циррозом печени в Европейской популяции на фоне терапии риск развития гепатоцеллюлярной карцинома снижается практически в 2 раза (с 3,22% до 1,57%). На сегодняшний день существует международная программа ВОЗ, направленная на снижение смертности от гепатита (и в т.ч. гепатоцеллюлярной карциномы) на 65% к 2030 году [25].

Прогноз

Гепатоцеллюлярная карцинома характеризуется крайне неблагоприятным течением. Пятилетняя выживаемость не превышает 5–6%. Прогноз обычно коррелирует со стадией заболевания. Рак печени занимает второе место (после рака легкого) по причине смерти среди всех злокачественных новообразований, что составляет 11% [24].

Методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы

Несмотря на то, что увеличивается число данных об этиологии и патогенезе рака печени, тера-

печеноческий арсенал крайне ограничен. Лечение гепатоцеллюлярной карциномы осуществляется в соответствии с международными стандартами и определяется стадией заболевания. На ранних стадиях болезни (стадия 0 и А) применяются хирургические методы (резекция печени), различные варианты абляции, трансплантация печени. Однако более чем у 70% больных после радикального локального лечения регистрируется прогрессирование болезни в виде появления отдаленных метастазов. Методы лечения включают в себя применение катетерной артериальной химиоэмболизации, таргетную терапию (сорафениб, регорафениб, рамуцирумаб) и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек) [26].

Профилактика гепатоцеллюлярного рака подразумевает применение вакцины к вирусу гепатита В. Исходно подобная методика была применена в Тайване с целью снижения риска инфицирования младенцев при трансплацентарной передаче вируса. Спустя 10 лет после начала программы были проанализированы данные 1 515 здоровых детей после применения вакцины. В результате позитивный серологический тест снизился с 9,8% до 1,3%. При этом ежегодная заболеваемость детей раком печени снизилась с 0,52 до 0,13. Согласно рекомендациям ВОЗ вакцина против гепатита В должна быть применена как можно быстрее после рождения (практически в первые 24 часа). На сегодняшний день наиболее предпочтительными схемами являются трехдозовая вакцинация, при которой первая доза (моновалентной вакцины) предоставляется при рождении, а вторая и третья дозы (моновалентной или комбинированной вакцины) предоставляются одновременно с первой и третьей дозами вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка; а также четырехдозовая схема, при которой за первой дозой моновалентной вакцины, предоставляемой при рождении, следуют 3 дозы моновалентной или комбинированной вакцины, обычно предоставляемые вместе с другими вакцинами в рамках регулярной иммунизации детей. Защита сохраняется на протяжении 20 лет в связи с чем ревакцинация не рекомендуется. Все невакцинированные дети и подростки в возрасте до 18 лет должны получить вакцину в странах с низкой и средней эндемичностью, а также люди из групп высокого риска [22]. HCV-вакцинация на сегодняшний день не разработана в связи с нестабильностью и вариабельностью генома вируса. Таким образом, профилактика направлена на предотвращение появления инфицированных больных за счет организационно-методических программ, позволяющих снизить факторы риска. К ним относятся мероприятия по обеспечению безопасности крови, практика безопасных инъекций, применение барьерных средств контрацепции и сведение к минимуму числа сексуальных партнеров.

MCPV-ассоциированные опухоли

Полиомавирус клеток Меркеля (MCPV) представляет собой циркулярную двуцепочечную молекулу ДНК. Он был обнаружен в 2008 году при полном геномном секвенировании клеток карциномы Меркеля. Оказалось, что 80% опухолевых клеток содержало клональный геном MCPV с экспрессией SV40 Т-антигена. При этом в здоровых тканях он обнаружен не был. Семейство данного вируса включает 9 различных подтипов, которые вызывают кожные инфекции (*Trichodysplasia spinulosa* полиомавирус, полиомавирус человека тип 6 и 7), а также инфекции различных органов и систем (JC, BK, WU, KI полиомавирусы) [27].

Выделяют два патогенетических варианта карциномы Меркеля: вирус-ассоциированный и связанный с воздействием ультрафиолетового излучения. Патогенез вирусной онкотрансформации связан с интеграцией патогена в геном пораженной клетки и активацией Т-вирусного антигена, который приводит к подавлению иммунологического надзора. В этой связи карцинома Меркеля чаще всего наблюдается при иммунодефиците [28]. Впервые карцинома была описана в 1972 году как первичная нейроэндокринная опухоль кожи, субстратом которой являлись клетки, похожие по своему фенотипу на клетки Меркеля. На сегодняшний день в качестве клонального субстрата могут быть молодые формы В-лимфоцитов, фибробласты, стволовые клетки кожи [27]. К факторам риска относят возраст, иммунодефицитные состояния, ультрафиолетовое излучение, дефицит витамина Д.

Эпидемиология

На сегодняшний день до 95% взрослого населения инфицировано. Причем частота субклинической

Таблица 6.
Заболеваемость карциномой Меркеля
в зависимости от региона

Страна	Заболеваемость (на 100 000 населения)
США	0,79
Германия	0,3 (женщины) 0,4 (мужчины)
Дания	0,22
Швеция	0,15 (в возрасте от 65–84 лет) 0,45 (в возрасте более 85 лет)
Западная Франция	0,13
Нидерланды	0,35
Австралия	1,6
Новая Зеландия	0,88
Англия	0,1-0,2
Шотландия	0,13

МСПV инфекции увеличивается с возрастом. Число серопозитивных случаев составляет 60–80%. По данным 2013 года ежегодная заболеваемость карциномой Меркеля составляет 0,7 на 100 000 населения. Причем темпы роста возрастают практически в 2 раза за последние 10 лет. К 2025 году ожидается более 3 000 новых заболевших. Наибольшая заболеваемость наблюдается в Австралии – 1,6 случаев на 100 000 населения. Однако основную долю в этом регионе составляет вирус-негативная карцинома Меркеля, обусловленная влиянием ультрафиолета. В Европе карцинома Меркеля составляет 1% от всех злокачественных опухолей кожи. Заболеваемость в зависимости от региона представлена в таблице 6 [29].

Интересно отметить, что заболеваемость данным типом опухоли увеличивается с возрастом: до 40 лет – приближается к 0, старше 50 лет – более 90%, при этом увеличение наблюдается как группе 80, так и 90 лет и старше [27].

Прогноз

Карцинома Меркеля имеет неблагоприятный прогноз – пятилетняя общая выживаемость составляет 0–18%. Опухоль характеризуется высокой частотой метастазирования и приводит к смерти от 33 до 46%. Особенностью клинического течения карциномы Меркеля является наличие оккультных метастазов даже при ранних стадиях болезни, выявление которых возможно при внедрении методики биопсии сигнальных лимфатических узлов. Толщина опухоли (аналогично по Бреслоу) является независимым прогностическим фактором общей выживаемости больных и наличия отдаленных метастазов ($p=0,0001$). Наличие вирусной инфекции МСПV, выявленной как серологически (наличие антиVP1- или анти-ST-антител), так и ПЦР-методом, является независимым благоприятным прогностическим фактором. Интересно отметить, что карцинома Меркеля без первичного очага имеет лучший исход по сравнению с опухолью известной локализации. Иммунодефицитные состояния снижают продолжительность жизни больных карциномой Меркеля. В этой связи огромное предиктивное значение приобретает определение иммунологических маркеров в опухоли (CD8+, PD-L1, p63) [27].

Лечение карциномы Меркеля

Опухоли небольшого размера до 2 см без неблагоприятных факторов риска могут быть только прооперированы. Комбинация хирургического метода с последующей лучевой терапией является стандартом лечения ранних стадий карциномы Меркеля. Рекомендации NCCN подразумевают выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов с последующей лимфодиссекцией и облучение зон регионарного метастазирования. Системная терапия препаратами платины, таксанами, антрациклинами и этопозидом

имеет лишь паллиативное значение. За последние 2 года основным прорывом в лечении карциномы Меркеля является применение ингибиторов контрольных точек (анти-PD-L1 и анти-PD-1 антитела). Их эффективность составила 32,8–56% с длительным ответом более чем у 10% больных. Частота полного ответа на лечение составила 15,4% [27].

Первичной профилактики полиомавирусов на сегодняшний день пока не разработано.

EBV, KSHV, HTLV1-ассоциированные опухоли

Герпес-вирусы: EBV и KSHV

Эта группа вирусов представлена двуцепочечной молекулой ДНК, которая после инфицирования клеток хозяина остается в ядре как дополнительный генетический материал в эписомах. Оба вируса имеют бифазный клеточный цикл: латентная и литическая фазы. В латентной фазе экспрессия большинства генов минимальна, инфицирование клинически протекает бессимптомно и только в случае медикаментозной или ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии возможно развитие заболевания. Литическая фаза развивается у инфицированных людей спорадически по пока недостаточно изученным причинам. Вирус Эпштейна-Барр (EBV) или человеческий герпес-вирус тип 4 встречается у 95% взрослого населения в мире. Вирус передается контактным путем (peros) и через кровь. В обычной ситуации не вызывает развитие заболевания. Однако при инфицировании новорожденных является причиной инфекционного мононуклеоза и фактором риска развития лимфомы Ходжкина. Основной мишенью данного вируса являются В-клетки, но также могут быть эпителиальные клетки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что часто наблюдается в случае реактивации патогена. Основным механизмом в патогенезе опухолей, вызванных EBV, является активация онкогена LMP1, который приводит к синтезу сигнального белка, имитирующего рецептор фактора некроза опухолей (TNF-рецептор). Это приводит к активации MAP-киназ, STAT и NFκB транскрипционных факторов в В-клетках, а также PI3K в эпителии, что, в свою очередь, способствует пролиферации, потери дифференцировки и возможности метастазирования. EBV-ассоциированные опухоли характеризуются экспрессией различных вирусных транскриптов, что важно для диагностики данного типа опухолей. Наиболее часто встречается EBNA-1 (лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, рак носоглотки) [6]. Распространение саркомы Капоши-ассоциированного герпес-вируса (KSHV или человеческий герпес-вирус 8) связано с географическими регионами: 5% Европа, Азия и часть Северной Америки и более 50% в Экваториальной Африке. Передается половым путем, при гемотрансфузиях и трансплантации органов. Злокачественные

опухоли, вызванные данным вирусом, встречаются достаточно редко. Однако число неоплазий с каждым годом возрастает в связи с ростом ВИЧ-инфекции. Патогенез опухолей связан с активацией онкогенов K1 и K5, нарушением регуляции клеточного цикла за счет v-Cyclin, подавлением апоптоза вследствие v-BCL2 и модуляцией иммунного ответа [30]. Человеческий вирус Т-клеточного лейкоза тип 1 (HTLV1) относится к семейству РНК-содержащих вирусов семейства Retroviridae. Он является прямым канцерогенным агентом, который встраивается в геном Т-клеток, приводя к клональной пролиферации. Передается вирус половым путем, при гемотрансфузиях и грудном вскармливании. Основным патогенетическим звеном является активность Tax белка. Это транскрипционный фактор, который индуцирует NFκB, вызывая «цитокиновый взрыв» в виде повышения синтеза ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-2 и костимулирующих молекул [6]. На сегодняшний день HTLV1 инфекция является эндемичной и регистрируется в Японии, Западном побережье Африки, Центральной Америке и странах Карибского бассейна. Всего в мире зарегистрировано 15–25 миллионов инфицированных.

Эпидемиология

Распространенность EBV, KSHV, HTLV1 вирусов представлена в таблице 7 [5].

Необходимо отметить, что число лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом EBV, составляет для лимфом Ходжкина 49,1%, неходжкинских лимфом желудка – 74,1%, лимфом Беркитта – 52,2%. Что касается Т-клеточного лейкоза и саркомы Капоши, то для этой группы опухолей отмечена 100% связь с вирусной инфекцией. Географическое распределение злокачественных новообразований этой группы представлено в таблице 8 [5].

Особенности клинического течения и терапии

Лимфома Беркитта представляет собой наиболее агрессивное заболевание. Медиана общей выживаемости составляет 55%. Стандартом лечения является применение системной терапии (R-Hyper-CVAD или R-EPOCH) в комбинации с интратекальным введением цитостатиков. EBV-позитивные лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы у больных старше 45 лет имеют неблагоприятный прогноз и диктуют назначение более агрессивного лечения. Индивидуальных методов терапии EBV-ассоциированных солидных опухолей (рак желудка, назофарингеальная карцинома) на сегодняшний день не разработано. В целом стратегии лечения EBV-позитивных и негативных солидных опухолей не различаются [31]. Саркома Капоши представляет собой группу ангиопролиферативных опухолей, включающую 4 основных пато-

Таблица 7.

Эпидемиология EBV, KSHV, HTLV1-ассоциированных опухолей

Вирус	Число случаев	% от общего числа вирус-ассоциированных опухолей	Число случаев у мужчин	Число случаев у женщин	До 50 лет	50–69 лет	Более 70 лет
EBV	120000	5,5	80000	40000	61000	44000	14000
KSHV	44000	2	29000	15000	32000	7600	4500
HTLV1	3000	0,1	1700	1200	630	1200	1200

Таблица 8.

Географическое распределение опухолей, связанных с EBV, KSHV, HTLV1 вирусами

Нозология	Метод диагностики	Распределение в мире
Лимфома Ходжкина	In situ гибридизация вирусной РНК, EBV мембранного протеина 1 и 4	Африка 74%
		Латинская Америка 60%
		Азия 56%
		Европа 36%
		Северная Америка 32%
		Австралия 29%
Лимфома Беркитта		Экваториальная Африка 100%
		США и Европа 20%
		Другие 30%
Назофарингеальная карцинома		По всему миру 80–100%
Саркома Капоши	ДНК-ПЦР, определение LANA-белков в опухоли	По всему миру 100%
Т-клеточный лейкоз	Иммуноблот	По всему миру 100%

генетических подтипа: классический, ятрогенный, эндемический (или Африканский) и связанный с ВИЧ. Независимо от подтипа опухоли наиболее неблагоприятное течение болезни наблюдается в молодом возрасте. Стандарты терапии за последние 20 лет практически не изменились. К ним относятся хирургическое лечение, в т.ч. криотерапия, поверхностных кожных образований и антрациклины в случае диссеминированной стадии болезни. В ряде случаев могут применяться методы лучевой терапии. На сегодняшний день активно разрабатываются методы подавления ангиогенеза в опухоли с учетом патогенеза развития болезни. В клинических исследованиях изучается эффективность бевацизумаба, ингибиторов mTOR, иматиниба, леналидомида, а также интерферона-альфа [32].

Профилактика

Рост научных данных об этиологии и патогенезе EBV-ассоциированных опухолей способствовал изучению методов профилактики данного заболевания. На сегодняшний день разрабатываются EBV вакцины

для предотвращения инфекционного мононуклеоза и других опухолей у детей и взрослых, что позволит снизить заболеваемость и предотвратить развитие злокачественных опухолей [31]. Вакцинопрофилактики саркомы Капоши в настоящее время пока не существует.

Таким образом, вирусы, на сегодняшний день, занимают значительное место в развитии злокачественных новообразований в мире. С точки зрения эпидемиологии вирус-ассоциированных опухолей наибольшее значение имеет социальное и экономическое развитие региона. Особое внимание в развитии данной патологии уделяется выделению групп риска населения с учетом путей передачи инфекционного агента и возможности заражения. Это позволяет разрабатывать методы диагностики и скрининга данных заболеваний. Немаловажную роль играет и прогностическое значение вирусов, что влияет на выбор терапевтических подходов. Однако ведущую роль, на сегодняшний день, занимает разработка методов первичной профилактики данного типа опухолей в связи с наличием основного этиологического фактора.

Список литературы

1. Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells // J. Exp. Med. – 1911. – Vol. 13. – P. 397–411.
2. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma // Lancet. – 1964. – Vol. 1. – P. 702–703.
3. Bosbart M., Gissmann L., Ikenberg H., Kleinbeinz A., Scheurlen W., zurHausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer // EMBO J. – 1984. – Vol. 3. – P. 1151 – 1157.
4. Moore P.S., Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology // Nat Rev Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 878–889.
5. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // Lancet Glob Health. – 2016. – Vol. 4, №9. – P. e609–16.
6. Morales-Sánchez A., Fuentes-Pananá E.M. Human viruses and cancer // Viruses. – 2014. – Vol. 6, №10. – P. 4047–4079.
7. Prindle M.J., Fox E.J., Loeb L.A. The mutator phenotype in cancer: molecular mechanisms and targeting strategies // Curr Drug Targets. – 2010. – Vol. 11, №10. – P. 1296–1303.
8. Chadburn A., Abdul-Nabi A.M., Teruya B.S., Lo A.A. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection // Arch Pathol Lab Med. – 2013. – Vol. 137, №3. – P. 360–370.
9. Shi R., Devarakonda S., Liu L., Taylor H., Mills G. Factors associated with genital human papillomavirus infection among adult females in the United States, NHANES 2007–2010 // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7, №544.
10. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases // Cancer. – 2017. – Vol. 123, №12. – P. 2219–2229.
11. de Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type // Int J Cancer. – 2017. – Vol. 141, №4. – P. 664–670.
12. Viens L.J., Henley S.J., Watson M., Markowitz L.E., Thomas C.C., Thompson T.D. Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 2008–2012 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2016. – Vol. 65, №26. – P. 661–666.
13. Kobayashi K., Hisamatsu K., Suzui N., Hara A., Tomita H., Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer // J Clin Med. – 2018. – Vol. 7, №9. – P. 241.
14. Huang S.H., O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer // Curr Treat Options Oncol. – 2017. – Vol. 18, №7. – P. 40.
15. Lin J., Albers A.E., Qin J., Kaufmann A.M. Prognostic significance of overexpressed p16INK4a in patients with cervical cancer: a meta-analysis // PLoSOne. – 2014. – Vol. 9, e106384.
16. Sand F.L., Rasmussen C.L., Frederiksen M.H., Andersen K.K., Kjaer S.K. Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2018. – Vol. 27, №10. – P. 1123–1132.

17. Sand F.L., Nielsen D.M.B., Frederiksen M.H., Rasmussen C.L., Kjaer S.K. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gynecol Oncol.* – 2018.
18. Deschuymer S., Mehanha H., Nuyts S. Toxicity Reduction in the Treatment of HPV Positive Oropharyngeal Cancer: Emerging Combined Modality Approaches // *Front Oncol.* – 2018. – Vol. 8, №439.
19. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L., Herrero R., Bray F., Bosch F.X. Global estimates of human papilloma-virus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis // *Lancet Glob Health.* – 2016. – Vol. 4, №7. – P. e453–63.
20. Tarocchi M., Polvani S., Marroncini G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, №33. – P. 11630–11640.
21. Fujinaga H., Tsutsumi T., Yotsuyanagi H., Moriya K., Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species // *Oncology.* – 2011. – Vol. 81, Suppl 1. – P. 11–17.
22. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. – [Электронный ресурс]. – URL: www.who.int. Дата обращения: 22.11.2018.
23. Pradat P., Virlogeux V., Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10, №545.
24. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis // *Abdom Radiol (NY).* – 2018. – Vol. 43, №1. – P. 13–25.
25. Colombo M., Lleo A. The impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma epidemiology // *HepatOncol.* – 2018. – Vol. 5, №1. – P. HEP03.
26. Desai J.R., Ochoa S., Prins P.A., He A.R. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update // *J Gastrointest Oncol.* – Vol. 8, №2. – P. 243–255.
27. Harms P.W., Harms K.L., Moore P.S., DeCaprio J.A., Nghiem P., Wong M.K.K. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 15, №12. – P. 763–776.
28. Shuda M., Kwun H.J., Feng H., Chang Y., Moore P.S. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121, №9. – P. 3623–3634.
29. Schadendorf D., Lebbé C., zurHausen A., Avril M.F., Haribaran S., Bharmal M. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs // *Eur J Cancer.* – 2017. – Vol. 71. – P. 53–69.
30. Wang L., Dittmer D.P., Tomlinson C.C., Fakbari F.D., Damania B. Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, №7. – P. 3658–3666.
31. Ozoya O.O., Sokol L., Dalia S. EBV-Related Malignancies, Outcomes and Novel Prevention Strategies // *Infect Disord Drug Targets.* – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 4–21.
32. Vangipuram R., Tyring S.K. Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant // *Int J Dermatol.* – 2018.

References

1. Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells // *J. Exp. Med.* 1911; 13: 397-411.
2. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964; 1: 702-703.
3. Bosbart M., Gissmann L., Ikenberg H., Kleinbeinz A., Scheurlen W., zurHausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984; 3: 1151-1157.
4. Moore P.S., Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10: 878-889.
5. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016; 4(9): e609-16.
6. Morales-Sánchez A., Fuentes-Pañaná E.M. Human viruses and cancer. *Viruses.* 2014; 6(10): 4047-4079. doi: 10.3390/v6104047.
7. Prindle M.J., Fox E.J., Loeb L.A. The mutator phenotype in cancer: molecular mechanisms and targeting strategies. *Curr Drug Targets.* 2010; 11(10): 1296-1303.
8. Chadburn A., Abdul-Nabi A.M., Teruya B.S., Lo A.A. Lymphoid proliferations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(3): 360-370.
9. Shi R., Devarakonda S., Liu L., Taylor H., Mills G. Factors associated with genital human papillomavirus infection among adult females in the United States, NHANES 2007–2010. *BMC Res Notes.* 2014; 7(544). doi: 10.1186/1756-0500-7-544.
10. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer.* 2017; 123(12): 2219-2229.
11. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017; 141(4): 664-670.
12. Viens L.J., Henley S.J., Watson M., Markowitz L.E., Thomas C.C., Thompson T.D. Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(26): 661-666. doi: 10.15585/mmwr.mm6526a1.

13. Kobayashi K., Hisamatsu K., Suzui N., Hara A., Tomita H., Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2018; 7(9): 241.
14. Huang S.H., O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(7): 40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
15. Lin J., Albers A.E., Qin J., Kaufmann A.M. Prognostic significance of overexpressed p16INK4a in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *PLoSOne*. 2014; 9: e106384.
16. Sand F.L., Rasmussen C.L., Frederiksen M.H., Andersen K.K., Kjaer S.K. Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(10): 1123-1132.
17. Sand F.L., Nielsen D.M.B., Frederiksen M.H., Rasmussen C.L., Kjaer S.K. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *GynecolOncol*. 2018.
18. Deschuymer S., Mehanha H., Nuyts S. Toxicity Reduction in the Treatment of HPV Positive Oropharyngeal Cancer: Emerging Combined Modality Approaches. *Front Oncol*. 2018; 8(439). doi: 10.3389/fonc.2018.00439.
19. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L., Herrero R., Bray F., Bosch F.X. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(7): e453-63.
20. Tarocchi M., Polvani S., Marroncini G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(33): 11630-11640.
21. Fujinaga H., Tsutsumi T., Yotsuyanagi H., Moriya K., Koike K. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species. *Oncology*. 2011; 81(1): 11-17.
22. World Health Organization official website. Available at: www.who.int. Accessed at: November 22, 2018.
23. Pradat P., Virlogeux V., Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease. *Viruses*. 2018; 10(545). doi: 10.3390/v10100545.
24. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43(1): 13-25.
25. Colombo M., Lleo A. The impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma epidemiology. *Hepat Oncol*. 2018; 5(1): HEP03. doi: 10.2217/hep-2017-0024.
26. Desai J.R., Ochoa S., Prins P.A., He A.R. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: an update. *J Gastrointest Oncol*. 8(2): 243-255.
27. Harms P.W., Harms K.L., Moore P.S., DeCaprio J.A., Nghiem P., Wong M.K.K. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 763-776.
28. Shuda M., Kwun H.J., Feng H., Chang Y., Moore P.S. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *J Clin Invest*. 2011; 121(9): 3623-3634.
29. Schadendorf D., Lebbé C., ZurHausen A., Avril M.F., Hariharan S., Bbarmal M. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017; 71: 53-69.
30. Wang L., Dittmer D.P., Tomlinson C.C., Fakbari F.D., Damania B. Immortalization of primary endothelial cells by the K1 protein of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Cancer Res*. 2006; 66(7): 3658-3666.
31. Ozoya O.O., Sokol L., Dalia S. EBV-Related Malignancies, Outcomes and Novel Prevention Strategies. *Infect Disord Drug Targets*. 2016; 16(1): 4-21.
32. Vangipuram R., Tyring S.K. Epidemiology of Kaposi sarcoma: review and description of the nonepidemic variant. *Int J Dermatol*. 2018. doi: 10.1111/ijd.14080. [Epub ahead of print].