

DOI: 10.15690/vramn654

Г.М. Волгарева, И.Н. Михайлова, Д.А. Головина

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

## Меланома и вирусы папилломы человека: есть ли перспектива для исследования?

*Меланома — одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей человека. Заболеваемость меланомой и смертность от нее неуклонно растут. Ультрафиолетовое излучение — основная причина развития меланомы, однако это не единственный экологический фактор, вовлеченный в меланомогенез. Возможность вирусной природы меланомы обсуждается давно. Среди кандидатов на роль этиологических агентов меланомы можно рассматривать папилломавирусы, поскольку в эту группу входят сильные канцерогены, вызывающие рак шейки матки и некоторые другие формы злокачественных опухолей. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы об ассоциации меланомы с вирусами папилломы человека (ВПЧ). Так, несколько исследовательских групп обнаружили папилломавирусы в образцах меланомы кожи и слизистых оболочек, при этом нередко выявлялись и вирусы типов высокого онкогенного риска. Была доказана этиологическая роль онкогенных ВПЧ в развитии инвазивных карцином на слизистых оболочках таких органов, как шейка матки, вульва, вагина, половой член, анус, ротовая полость. Вместе с тем в подавляющем большинстве работ при обнаружении в образце меланомы вирусной ДНК проверка экспрессии генома вируса не проводилась. Это обстоятельство именно в случае меланомы является крайне существенным, т.к. папилломавирусы регулярно обнаруживаются на нормальной коже и слизистых оболочках человека, что делает реальной возможность контаминации изучаемого образца опухоли вирусной ДНК in vivo. Имеются ограниченные данные об ухудшении прогноза заболевания при папилломавирусном статусе меланомы, но систематического наблюдения за статистически значимыми группами больных, различающимися по данному статусу опухоли, не проводилось. Способность онкогенов Е6 и Е7 ВПЧ высокого онкогенного риска трансформировать нормальные меланоциты человека была показана в экспериментах in vitro. Таким образом, можно предполагать наличие ассоциации меланомы с онкогенными ВПЧ. Клиническая значимость этой проблемы в условиях неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности от меланомы в России и мире в целом представляется нам бесспорной, а вопрос об ассоциации меланомы с ВПЧ — заслуживающим дальнейшего изучения.*

**Ключевые слова:** меланома, вирусы папилломы человека, онкогены, меланоциты.

**(Для цитирования:** Волгарева Г.М., Михайлова И.Н., Головина Д.А. Меланома и вирусы папилломы человека: есть ли перспектива для исследования? *Вестник РАМН*. 2016;71(2):121–127. doi: 10.15690/vramn654)

121

G.M. Volgareva, I.N. Mikhaylova, D.A. Golovina

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

## Melanoma and Human Papillomaviruses: Is There an Outlook for Study?

*Melanoma is one of the most aggressive human malignant tumors. Its incidence and mortality are growing steadily. Ultraviolet irradiation is the main risk factor for melanoma involved in melanomagenesis. The probability of viral etiology of melanoma has been discussed. Human papillomaviruses (HPV) have been mentioned among candidates for its etiologic agents because some HPV types are the powerful carcinogens causing cervical cancer and other cancers. The review analyses the literature data on the association of melanoma with HPV. Several groups found HPV in skin melanomas as well as in mucosa; viruses of high oncogenic risk were detected in some cases. For some organs the etiological role of high-risk HPV as inducers of invasive carcinomas is confirmed. These organs require special mention: cervix uteri, vulva, vagina, penis, anal region, and oral cavity. However in the majority of the studies in which viral DNA-positive melanomas were found, testing for viral genome expression was not done while this is the fact of primary importance. HPV are found in normal skin and mucous membranes thus creating justifiable threat of tumor specimen contamination with viral DNA in vivo. There are limited data on aggravation of the disease prognosis in papillomavirus-positive melanomas. However, any systematic observation of a sizeable patient group distinguished by that tumor type has not been performed yet. Viral E6 and E7 oncogenes of high-risk papillomaviruses were shown to be able to transform normal human melanocytes in vitro experiments. Thus, we can assume the presence of the association of melanoma with oncogenic HPV. The clinical significance of this problem is indisputable under the conditions of the steady increase in melanoma incidence and mortality rates in Russia and abroad. The problem requires further study.*

**Key words:** melanoma, human papillomaviruses, oncogene, melanocyte.

**(For citation:** Volgareva GM, Mikhaylova IN, Golovina DA. Melanoma and Human Papillomaviruses: Is There an Outlook for Study? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):121–127. doi: 10.15690/vramn654)

### Актуальность

Меланома — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов, пигментных клеток, продуцирующих меланины. Меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека. Она может возникнуть в любом из органов, в которых присутствуют меланоциты, чаще всего на коже, однако злокачественной трансформации могут подвергнуться также меланоциты глаза, слизистых оболочек органов дыхания, пищеварительной и мочеполовой системы.

#### Распространенность в Российской Федерации

В структуре онкологической заболеваемости населения России меланома кожи составила в 2012 г. среди женщин 1,2%, среди мужчин — 1,9%. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов «Меланома кожи» выросло с 2481 до 3335 в период с 2002 по 2012 г. Среди всех злокачественных новообразований меланома кожи характеризуется самыми высокими темпами ежегодного прироста заболеваемости — 2,75%. В целом же за этот период заболеваемость меланомой кожи возросла на 32,38% (для сравнения: частота заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого в 2002–2012 гг. в России снизилась на 6,38%). Что касается смертности, то на фоне значимого снижения стандартизованного коэффициента для всех онкологических заболеваний в целом, имевшего место в период с 2002 по 2012 г. (для мужчин — на 10,5%, для женщин — на 6,1%), статистический показатель смертности от меланомы кожи вырос за указанный период на 20,8% среди мужчин и на 10,8% среди женщин [1].

Неблагоприятные тенденции по заболеваемости меланомой и смертности от этой патологии, характерные для России, совпадают с общемировыми [2].

#### Факторы риска

Установленными факторами риска при меланоме являются:

- ультрафиолетовое излучение, как естественное, так и искусственное (от оборудования для загара);
- фенотип (конкретнее, так называемый фототип кожи): меланома чаще возникает у лиц со светлой кожей, голубыми глазами, веснушками;
- наличие в анамнезе солнечных ожогов;
- синдром диспластического невуса;
- наследственность: наличие в семье больных меланомой;
- пигментная ксеродерма;
- фактор множественности невусов (более 50);
- возраст старше 50 лет;
- мужской пол.

Ведущим фактором риска признано ультрафиолетовое излучение [3].

Вместе с тем ряд авторов среди не проясненных до конца проблем, касающихся биологии этой опухоли, выделяют именно роль факторов окружающей среды [4]. Сообщения о редких случаях таких локализаций опухоли, где воздействие ультрафиолетового излучения исключено, в частности меланомы шейки матки [5–7], вульвы [8, 9], вагины [10], полового члена [10], прямой кишки и перианальной области [11], ротовой полости [12, 13], дают повод усомниться, что ультрафиолет является единственным внешним фактором, вовлеченным в этиологию этого новообразования. Результаты исследования, проведенного В. Ragnarsson-Olding, прямо указывают на существование каких-то неизвестных причин, ответственных за возникновение меланомы, сопоставимых по мощности с ультрафиолетовым облучением [14]. При оценке ча-

стоты выявления меланомы разных локализаций были учтены размеры площади соответствующих поверхностей. С поправкой на данный параметр обнаружено, что считающиеся крайне редкими для первичной меланомы локализации в действительности таковыми не являются: например, меланома вульвы возникает так же часто, как и меланома кожи лица, интенсивно облучаемой ультрафиолетом, а подногтевая меланома — в 9 раз чаще, чем опухоли на хронически облучаемых участках тела.

На ассоциацию с инфекционным агентом может указывать повышение частоты возникновения той или иной опухоли у лиц с нарушениями иммунитета. В когортном исследовании, охватившем 28 855 реципиентов, перенесших пересадку почки, частоту разных форм онкологических заболеваний С. Vajdic и соавт. [15] сравнивали со случаями новообразований у этих же пациентов до трансплантации. Заболеваемость меланомой у наблюдаемых лиц значимо (почти в 2,5 раза) возрастала после операции по пересадке органа. Для сравнения: заболеваемость раком шейки матки (РШМ) среди женщин, входивших в изучаемую когорту, возросла в такой же степени.

Однако, F. Bastiaannet и соавт. [16] не получили подобного подтверждения в своей работе. Крайне низкую заболеваемость меланомой после трансплантации почки (1 случай на 1125 пациентов) авторы объясняют назначением этим лицам иммуносупрессорных препаратов невысокой активности. Другим объяснением может служить недостаточный для обнаружения вирусассоциированных опухолей срок наблюдения за больными после трансплантации почки (~7,3 года).

Возможность участия вирусов в генезе меланомы исследуется на протяжении нескольких десятилетий. В частности, нами было проведено изучение гуморального иммунного ответа к трансмембранному белку эндогенного ретровируса человека (herv-k) у больных меланомой [17]. Протестировав 44 сыворотки от больных меланомой на разных стадиях заболевания и 20 — от здоровых лиц, приблизительно в 16% случаев мы обнаружили позитивность материала у больных, причем все серопозитивные случаи наблюдались в группах с метастазированием или с прогрессированием основного заболевания; у здоровых лиц вирусспецифических антител не обнаружено.

Известна успешная попытка создания экспериментальной модели *in vivo* вирусиндуцированной меланомы глаза у кошки [18]. Находки, сделанные при изучении ассоциаций меланомы с вирусами, обобщались в обзорах S. Singh и соавт. и U. Hengge [19, 20].

Интерес к папилломавирусам как этиологическому фактору меланомы был инициирован пионерской работой немецкого профессора Х. Цурхаузена, удостоенного позднее Нобелевской премии за исследования вирусов этой группы. Коллектив ученых под его руководством в одном образце меланомы кожи обнаружил вирусы папилломы человека (ВПЧ) двух типов — 17а и 38 [21]. Вскоре в эпидемиологическом исследовании, выполненном методом случай–контроль, F. Hartveit и В.О. Maehle показали наличие общего фактора риска для дисплазии эпителия шейки матки и меланомы кожи: в группе пациенток с дисплазиями (n=805) риск развития меланомы оказался в 6 раз выше, чем среди контрольных лиц; в группе женщин с меланомой (n=71) дисплазии в эпителии шейки матки обнаруживались в 9 раз чаще, чем в популяции в целом [22]. В 1998 г. впервые были опубликованы данные об обнаружении в образце меланомы кожи вируса папилломы человека высокого онкогенного риска 16-го типа убедительность сообщения усиливало то, что его авторы не только показали присутствие в опухолевых клетках ДНК вируса методом

гибридизации *in situ*, но и подтвердили экспрессию генома ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [23].

Итак, результаты первых работ показали, что вопрос, вынесенный в название настоящего обзора, небеспродуман.

**Цель настоящего обзора** — анализ полученных к настоящему времени данных литературы, касающихся возможности ассоциации меланомы с ВПЧ, и оценка перспективности дальнейших исследований в этом направлении. Актуальность такого анализа обусловлена как отмеченной выше неблагоприятной тенденцией к росту заболеваемости меланомой и смертности от нее, так и значительно углубленными к настоящему моменту представлениями о механизмах папилломавирусного канцерогенеза и молекулярных особенностях ВПЧ-положительных опухолей и, наконец, созданием вакцин для профилактики ВПЧ-индуцированных форм рака, в первую очередь РШМ [24–26].

Меланома, развиваясь из нейроэктодермальных клеток, меланоцитов, не является производным эпителия, тогда как, согласно современным представлениям о ВПЧ, эти вирусы являются строго эпителиотропными [25]. Однако и эпителиальные клетки, и меланоциты — это дериваты эктодермы, и, кроме того, современные представления о биологии ВПЧ формировались постепенно и корректировались с учетом новых находок, что допускает возможность дальнейшего внесения изменений. Заслуживает внимания и то, что органы, в слизистых оболочках которых может развиваться меланома (шейка матки, вульва, вагина, половой член, анус, ротовая полость), входят в перечень органов, для которых доказана этиологическая роль ВПЧ типов высокого риска в возникновении в них инвазивных карцином [25].

**О научной классификации вирусов папилломы человека**

Вирусы папиллом, объединяемые в семейство *Papillomaviridae*, — чрезвычайно разнообразная группа небольших ДНК-содержащих видоспецифичных вирусов. Они обнаружены у подавляющего большинства видов млекопитающих, а также у некоторых птиц и рептилий. Количество известных науке папилломавирусов быстро увеличивается: так, в 2004 г. сообщалось о 118 типах, геном которых был полностью охарактеризован, а в 2010 г. — уже о 189 типах (рис. 1) [27, 28]. Семейство *Papillomaviridae* включает 29 родов, обозначаемых буквами греческого алфавита. В основу таксономии этих вирусов положен генетический принцип, а именно степень несоответствия нуклеотидной последовательности в наиболее консервативной, т.е. наименее различающейся у разных представителей этой группы, области их генома — гене *L1*. Новые типы, подтипы и варианты папилломавирусов описываются в случае, когда последовательность гена *L1* у вновь выделенного вируса отличается от уже известных на 10% нуклеотидов (тип), на 2–10% (подтип) или менее чем на 2% (вариант) [27].

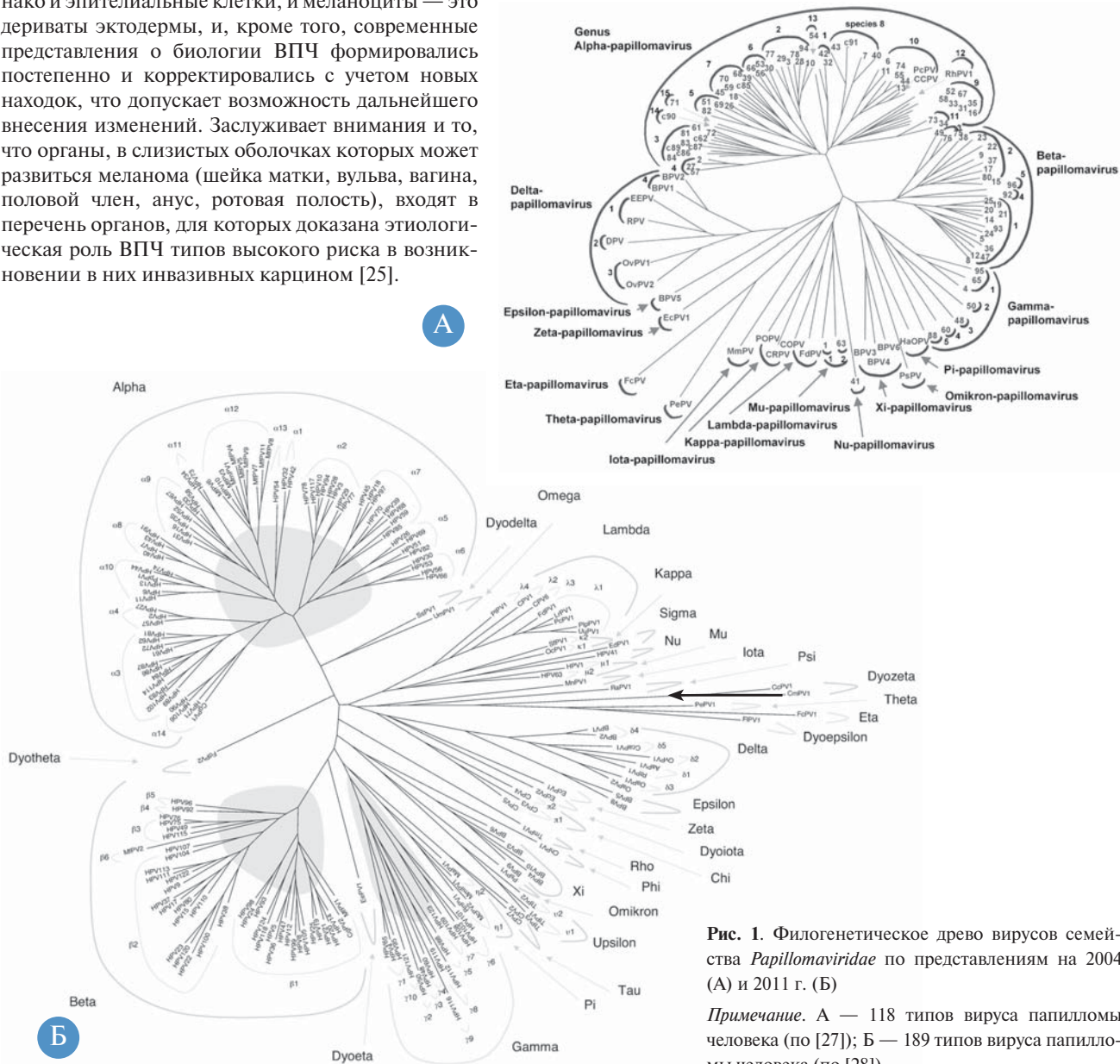


Рис. 1. Филогенетическое древо вирусов семейства *Papillomaviridae* по представлениям на 2004 (А) и 2011 г. (Б)

Примечание. А — 118 типов вируса папилломы человека (по [27]); Б — 189 типов вируса папилломы человека (по [28]).

Среди *Papillomaviridae* наиболее детально изучаются ВПЧ. Количество известных ВПЧ достигло 120 [28]. ВПЧ образуют 5 родов —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\nu$ . ВПЧ, относящиеся к роду  $\alpha$ , инфицируют преимущественно слизистые оболочки ротовой полости и аногенитальной сферы, а также эпителий наружных половых органов. Все известные на сегодня канцерогенные ВПЧ относятся именно к роду  $\alpha$ . ВПЧ четырех остальных родов обычно обнаруживают на коже, а также на слизистых оболочках, не относящихся к половым органам.

Геномная ДНК всех папилломавирусов содержит 3 области:

- длинную регуляторную область (Long Control Region, LCR, или, иначе, Upstream Regulatory Region, URR) с последовательностями, ответственными за контроль репликации и транскрипции вируса;
- раннюю (Early, E) область, включающую открытые рамки считывания *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* и *E7*, необходимые вирусу для осуществления «ранних», не связанных с продукцией зрелых вирусных частиц функций, таких как репликация и транскрипция вирусного генома, а также придание инфицированной клетке черт злокачественности (у ВПЧ тех типов, которые обладают канцерогенным потенциалом);
- позднюю (Late, L) область, кодирующую структурные белки L1 и L2 вирусного капсида, определяющие структуру зрелой вирусной частицы.

### Этиопатогенез

Наибольшее клиническое значение имеют ВПЧ двух типов высокого онкогенного риска — ВПЧ16 и ВПЧ18: они ответственны за возникновение, соответственно, ~50 и 20% случаев РШМ по всему миру [29]. Схема строения генома ВПЧ16 представлена на рис. 2 [30].

Под действием ВПЧ определенных типов в случае РШМ индукции предраковых изменений эпителия, так называемых дисплазий, а также инвазивных карцином обычно предшествует длительная инфекция этими вирусами. Установлено, что канцерогенный потенциал ВПЧ коррелирует с накоплением мутаций (которое происходило на протяжении миллионов лет совместной эволюции человека и вируса) в ранней области вирусного генома, прежде всего в генах *E6* и *E7*, получивших поэтому название вирусных онкогенов [31, 32]. Активность белковых продуктов генов *E6* и *E7* у ВПЧ разных типов

существенно различается, что и обусловило разделение ВПЧ на типы низкого и высокого онкогенного риска. Небольшие вирусные онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ типов высокого риска могут взаимодействовать с десятками важнейших клеточных белков, нарушая их нормальное функционирование. Принято выделять способность *E7* связываться с белком ретинобластомы pRb [33], а также способность *E6* взаимодействовать с белком p53 [34]. При этом в инфицированной клетке нарушаются такие процессы, как контролируемое продвижение по митотическому циклу, апоптоз, репарация; повышается мобильность этой клетки, резко увеличивается нестабильность ее генома.

ВПЧ типов высокого риска являются этиологическими агентами РШМ, а также рака влагалища, вульвы, полового члена, перианальной области, ротовой полости. Канцерогенами для человека признаны ВПЧ двенадцати типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59; еще для нескольких типов получены ограниченные свидетельства канцерогенности. Перечень форм рака, в возникновении которых доказано участие ВПЧ, и список типов вирусов высокого риска постепенно пополняются и уточняются [25, 35, 36].

Наконец, ВПЧ5 и ВПЧ8 (оба из рода  $\beta$ ) предположительно являются канцерогенами для кожного эпителия: они ассоциированы с таким редким заболеванием, как бородавчатая эпидермодисплазия [36].

### Клинические проявления

Для клинической характеристики в этой связи важно следующее. Все формы рака, в возникновении которых доказана роль ВПЧ, этиологически гетерогенны: только определенная часть карцином ротовой полости, вульвы и др. возникает с участием ВПЧ, другая же часть опухолей той же локализации — ВПЧ-отрицательна. В каждом из этих органов, включая шейку матки, ВПЧ-положительный рак отличается от ВПЧ-отрицательной формы по молекулярно-биологическим, гистологическим и клиническим признакам [37, 38].

Содержание понятия «вирус как этиологический фактор развития опухоли» подразумевает комплекс фактов, таких как регулярное обнаружение вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток (для ДНК-содержащих вирусов); способность клонированных вирусных генов в системах *in vitro* индуцировать злокачественную трансформацию клеток, включая клетки человека; регулярная экспрессия вирусных генов в опухолевых клетках; существование в природе сходных вирусов, способных индуцировать опухоли у экспериментальных животных; подтверждение связи между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала в опухолевых клетках эпидемиологическими данными [25].

Уместно упомянуть, что эти критерии основаны на фактах, установленных на текущий момент; известны попытки данный перечень расширить. Так, М. Gillison и К. Shah полагают, что ВПЧ-ассоциированные формы рака должны быть по своей природе преимущественно плоскоклеточными (данный тезис фактически уже опровергнут, т.к. установлено, что онкогенные ВПЧ вызывают не только плоскоклеточный, но и аденогенный РШМ); должны возникать там, где заражение вирусом может происходить при прямом контакте; там, где ВПЧ могут вызывать доброкачественные повреждения (дисплазии); у лиц с ВПЧ-ассоциированными формами рака в крови должны присутствовать антитела к белкам *E6* и *E7* ВПЧ. Формы рака, вызванные онкогенными ВПЧ, по мнению авторов, должны иметь факторы риска, связанные с

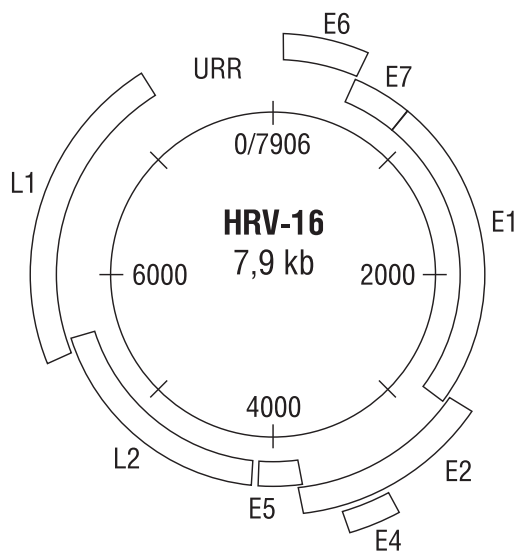


Рис. 2. Структура генома ВПЧ16 (по [18])

Примечание. Пояснения представлены в тексте.

сексуальным поведением: такие формы рака должны с большей частотой, чем ожидаемая (среднепопуляционная), возникать у лиц с дефектами иммунитета, а также у тех, у кого раньше была выявлена ВПЧ-ассоциированная опухоль [37].

Имеющиеся данные литературы мы рассматриваем с учетом этих критериев.

**Диагностика**

Детекция ВПЧ в меланоме обычно сводится к выявлению вирусной ДНК в ПЦР. Реже с той же целью применяют гибридизацию *in situ* [8, 23] или иммуногистохимический метод обнаружения белков E6 и E7 [39, 40]. В табл. 1 суммированы результаты этих исследований.

Данные, обобщенные в табл. 1, отличает неоднородность. В большинстве из этих работ хотя бы в части изученных образцов выявлялись ВПЧ, однако типы вируса значительно варьировали; ВПЧ высокого риска были выявлены в некоторых образцах меланомы в 8 из 13 исследований.

Поскольку ВПЧ часто выявляются на нормальной коже человека, а также на слизистых оболочках, интерпретация приведенных данных осложняется, ибо реальны контаминация этими вирусами образца меланомы *in vivo* и, как следствие, ложноположительный результат ПЦР. Вопрос о том, что может служить отрицательным контролем в подобной работе, разные авторы решают по-разному. Несколько исследовательских групп в качестве такого контроля использовали адекватный биопсийный материал от здоровых доноров [39, 41–43], другие — адекватные условно-нормальные ткани от самих больных меланомой [44–46]. В некоторых работах, в которых образцы опухоли оказались ВПЧ-положительными, такой контроль отсутствовал [21, 47].

Особую весомость приобретают в этих условиях морфологические данные, свидетельствующие о присутствии вируса в ядрах клеток меланомы [39, 40], обнаружение колокализации маркера меланоцитов НМВ45 и нуклеи-

новых кислот ВПЧ в этих клетках [43, 48], а также подтверждение транскрипции генома вируса в ДНК ВПЧ16-положительном образце меланомы [23]. Представляется уместным в этой связи рекомендовать для проведения подобных работ комплексный подход, который позволяет в образце опухоли определять вирусную ДНК (в ПЦР) и мРНК, соответствующую онкогенам E6 и E7 в положительных образцах (в ОТ-ПЦР), а также иммуногистохимически визуализировать вирусные онкобелки (вариант подобного комплекса мы описали ранее [49]).

Результаты попыток обнаружить ВПЧ в образцах меланомы слизистых оболочек представлены в табл. 2.

В части изученных образцов вульвы, перианальной области, ротовой и носовой полостей были найдены ВПЧ высокого риска, способность которых вызывать в этих органах инвазивные карциномы уже доказана. Обращает на себя внимание отсутствие публикаций о попытках детекции ВПЧ в меланоме шейки матки.

**Экспериментальный канцерогенез**

Был исследован эффект от введения клонированных онкогенов ВПЧ высокого риска в нормальные пигментные клетки *in vitro* [50]. С помощью ретровирусного вектора в меланоциты человека были внесены гены E6 и E7 ВПЧ16. Произошла иммортализация этих клеток: они продолжали активно пролиферировать тогда, когда клетки исходной культуры перестали размножаться. Для пролиферации трансфектанты нуждались, однако, в промоторе тетрадеканойлфорбол-13 ацетате (ТРА), они не росли в полужидкой среде и не давали опухолей при прививке бестимусным мышам. Эти клетки содержали значительно больше меланина, чем исходный материал, а также несколько отличались от него по антигенной характеристике. Таким образом, экспериментальное введение в нормальные меланоциты человека онкогенов E6 и E7 ВПЧ высокого риска повлияло на ряд фенотипических признаков клеток-трансфектантов и, в частности, сообщило им черты бессмертности.

Таблица 1. Результаты детекции вирусов папилломы человека (ВПЧ) в меланоме

Общее число работ, в которых проводилась детекция ВПЧ в образцах меланомы	Общее число работ, в которых были обнаружены ВПЧ (число работ, где были обнаружены онкогенные ВПЧ)	Обнаруженные типы ВПЧ*	Ссылки
13	12 (8)	3, 5, 6, 17, <b>16</b> , <b>18</b> , 20, 22, 24, <b>33</b> , 38, Z95969, AJ00151	8, 10, 21, 23, 39–47

Примечание. \* — типы ВПЧ высокого онкогенного риска выделены жирным шрифтом.

Таблица 2. Результаты детекции вирусов папилломы человека (ВПЧ) в меланоме слизистых оболочек

Общее число работ (в скобках), в которых проводилась детекция ВПЧ в образцах первичной меланомы следующих органов	Общее число работ, в которых обнаружена ДНК ВПЧ (число работ, где были обнаружены онкогенные ВПЧ)	Всего работ, в которых подтверждена экспрессия генома ВПЧ	Обнаруженные типы ВПЧ*	Ссылки
Вульва (4)	2 (1)	-	3, 38, <b>16</b>	8, 10, 44, 45
Влагалище (2)	1 (0)	-	3, 38	10, 45
Анус, прямая кишка (1)	1 (1)	-	<b>16</b> , <b>33</b>	10
Половой член (1)	0	-	-	-
Ротовая полость (2)	1 (1)	-	<b>16</b> , <b>18</b> , <b>31</b> , <b>33</b>	10, 40
Носовая полость (1)	1 (1)	-	<b>16</b> , <b>33</b>	10

Примечание. \* — типы ВПЧ высокого онкогенного риска выделены жирным шрифтом.

**ВПЧ-статус меланомы и особенности клинического течения заболевания**

О возможных неблагоприятных клинических последствиях ВПЧ-положительности меланомы сообщили Dgeau и соавт. [39]. Исследовав образцы меланомы кожи от 12 больных, ВПЧ они обнаружили в 7 (58%) случаях. В дальнейшем все эти пациенты скончались от быстрого прогрессирования заболевания, тогда как из пяти больных, чьи опухолевые образцы оказались ВПЧ-отрицательными, летальный исход зафиксирован у одного. О различиях в пролиферативном потенциале ВПЧ-положительной и отрицательной меланомы свидетельствуют и результаты предпринятой этими авторами попытки культивировать опухоли *in vitro*: ни из одной вирусотрицательной меланомы получить клеточную культуру не удалось, тогда как клетки 5 из 7 ВПЧ-положительных биопсий в этих условиях успешно размножались. Результаты этих авторов, полученные на ограниченном контингенте больных меланомой, в дальнейшем не верифицировались.

**Заключение**

Совокупность полученных на сегодня данных позволяет предполагать наличие ассоциации меланомы с

онкогенными вирусами папилломы человека. Вместе с тем небольшие количества изученных в этих работах опухолевых образцов и неоднородность результатов — основание считать данную проблему все еще ждущей окончательного решения. Внимание, уделяемое возможной ассоциации меланомы с онкогенными вирусами папилломы человека, явно недостаточное. Клиническая значимость этой проблемы в условиях роста показателей заболеваемости и смертности от меланомы в России и мире в целом бесспорна. Некоторые объективные трудности, которые встречаются исследователи, работающие в данной области, можно преодолеть, используя комплексный подход, а именно проводя детекцию вирусного начала в образцах меланомы на трех уровнях — вирусной ДНК, мРНК вирусных онкогенов, а также онкобелков папилломавирусов. Вопрос об ассоциации меланомы с вирусами папилломы человека заслуживает дальнейшего изучения.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (Заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИИОИ им. П.А. Герцена; 2014. 250 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, editors. *Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 g. (Zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2014. 250 p. (In Russ).]
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):45–60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016.
4. Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev.* 2012;26(11):1131–1155. doi: 10.1101/gad.191999.112.
5. Myriokefalitaki E, Babel B, Smith M, Ahmed AS. Primary malignant melanoma of uterine cervix FIGO IIa1: A case report with 40 months ongoing survival and literature review. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2013;5:52–54. doi: 10.1016/j.gynor.2013.04.004.
6. Parada D, Pena KB, Riu F. Coexisting malignant melanoma and blue nevus of the uterine cervix: an unusual combination. *Case Rep Pathol.* 2012;2012:986542. doi: 10.1155/2012/986542.
7. Calderon-Salazar L, Cantu de Leon D, Perez Montiel D, et al. Primary malignant melanoma of the uterine cervix treated with ultraradical surgery: a case report. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:683020. doi: 10.5402/2011/683020.
8. Parara S, de Bree E, Takos D, et al. Melanoma of the vulva: a pigmented lesion is also significant in a non-sun-exposed area. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(5):831–834. doi: 10.1007/s00404-009-1011-6.
9. De Simone P, Silipo V, Buccini P, et al. Vulvar melanoma: a report of 10 cases and review of the literature. *Melanoma Res.* 2008;18(2):127–133. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282f94636.
10. Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L, et al. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol.* 2005;44(7):694–699. doi: 10.1080/02841860500247461.
11. Bello DM, Smyth E, Perez D, et al. Anal versus rectal melanoma: does site of origin predict outcome? *Dis Colon Rectum.* 2013;56(2):150–157. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827901dd.
12. Krishna Prasad L, Srinivasa Chakravarthi P, Naga Neelima Devi K, et al. Malignant melanoma of lingual gingiva with ipsilateral submandibular lymph node metastasis: a case report. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009;8(3):287–289. doi: 10.1007/s12663-009-0070-3.
13. Sharma N. Primary oral malignant melanoma: two case reports and review of literature. *Case Rep Dent.* 2012;2012:975358. doi: 10.1155/2012/975358.
14. Ragnarsson-Olding BK. Spatial density of primary malignant melanoma in sun-shielded body sites: A potential guide to melanoma genesis. *Acta Oncol.* 2011;50(3):323–328. doi: 10.3109/0284186X.2010.535846.
15. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823–2831. doi: 10.1001/jama.296.23.2823.
16. Bastiaannet E, Homan-van der Heide JJ, Ploeg RJ, Hoekstra HJ. No increase of melanoma after kidney transplantation in the northern part of The Netherlands. *Melanoma Res.* 2007;17(6):349–353. doi: 10.1097/cmr.0b013e3282f0c880.
17. Сенюта Н.Б., Михайлова И.Н., Токарева З.И., и др. Изучение гуморального иммунного ответа к трансмембранному (ТМ) белку эндогенного ретровируса человека (herv-k) у больных меланомой // *Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье»*. — 2006. — Т.10. — №2. — С. 33. [Senyuta NB, Mikhailova IN, Tokareva ZI, et al. Izuchenie gumoral'nogo immunnogo otveta k transmembranному (TM) belku endogenного retrovirusа cheloveka (herv-k) u bol'nykh melanomoi. *Russian journal AIDS, cancer, and public health.* 2006;10(2):33. (In Russ).]
18. Albert DM, Shaddock JA, Craft JL, Niederkorn JY. Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;20(5):606–624.
19. Singh S, Kaye S, Gore ME, et al. The role of human endogenous retroviruses in melanoma. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1225–1231. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09415.x.
20. Henge UR. Role of viruses in the development of squamous cell cancer and melanoma. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:179–186. doi: 10.1007/978-0-387-77574-6\_14.
21. Scheurlen W, Gissmann L, Gross G, zur Hausen H. Molecular cloning of two new HPV types (HPV 37 and HPV 38) from a keratoacanthoma and a malignant melanoma. *Int J Cancer.* 1986;37(4):505–510. doi: 10.1002/ijc.2910370406.
22. Hartveit F, Maehle BO. A link between malignant melanoma and cervical intra-epithelial neoplasia? A preliminary report. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(2):140–143.

23. Takamiyagi A, Asato T, Nakashima Y, Nonaka S. Association of human papillomavirus type 16 with malignant melanoma. *Am J Dermatopathol.* 1998;20(1):69–73. doi: 10.1097/0000372-199802000-00014.
24. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(9):690–698. doi: 10.1093/jnci/92.9.690.
25. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses. Lyon; 2007. Vol. 90. 689 p.
26. zur Hausen H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond. *Biochemistry (Mosc).* 2008;73(5):498–503. doi: 10.1134/s0006297908050027.
27. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324(1):17–27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
28. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70–79. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.
29. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621–632. doi: 10.1002/ijc.22527.
30. Lace MJ, Anson JR, Klusmann JP, et al. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) genomes integrated in head and neck cancers and in HPV-16-immortalized human keratinocyte clones express chimeric virus-cell mRNAs similar to those found in cervical cancers. *J Virol.* 2011;85(4):1645–1654. doi: 10.1128/JVI.02093-10.
31. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 2011;19(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
32. White EA, Sowa ME, Tan MJ, et al. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 oncoproteins from diverse human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(5):260–267. doi: 10.1073/pnas.1116776109.
33. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science.* 1989;243(4893): 934–937. doi: 10.1126/science.2537532.
34. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science.* 1990;248(4951):76–79. doi: 10.1126/science.2157286.
35. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses. Lyon; 1995. Vol. 64. 6 p.
36. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B. Biological agents. Lyon; 2011. Vol. 100. 502 p.
37. Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;2003(31):57–65. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003484.
38. Morrison C, Catania F, Wakely P, Jr., Nuovo GJ. Highly differentiated keratinizing squamous cell cancer of the cervix: a rare, locally aggressive tumor not associated with human papillomavirus or squamous intraepithelial lesions. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(10):1310–1315. doi: 10.1097/00000478-200110000-00013.
39. Dreau D, Culberson C, Wyatt S, Holder WD, Jr. Human papilloma virus in melanoma biopsy specimens and its relation to melanoma progression. *Ann Surg.* 2000;231(5):664–671. doi: 10.1097/00000658-200005000-00006.
40. Amani NA, Abani MH, Fata MM. Clinicopathological study of melanoma with reference to its possible viral etiology. *Journal of Pathology Research.* 2014;3(2):63–67.
41. Astori G, Lavergne D, Benton C, et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J Invest Dermatol.* 1998;110(5):752–755. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00191.x.
42. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Rammos C, et al. Identification of human papillomavirus DNA in melanoma biopsy specimens of Greek population. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005;25(3):145–150.
43. La Placa M, Ambretti S, Bonvicini F, et al. Presence of high-risk mucosal human papillomavirus genotypes in primary melanoma and in acquired dysplastic melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):909–914. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06344.x.
44. Rohwedder A, Philips B, Malfetano J, et al. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(3):230–240. doi: 10.1097/0000372-200206000-00008.
45. Rohwedder A, Slominski A, Wolff M, et al. Epidermodysplasia verruciformis and cutaneous human papillomavirus DNA, but not genital human papillomavirus DNAs, are frequently detected in vulvar and vaginal melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(1):13–17. doi: 10.1097/01.dad.0000245202.59762.09.
46. Ruer JB, Pepin L, Gheit T, et al. Detection of alpha- and beta-human papillomavirus (HPV) in cutaneous melanoma: a matched and controlled study using specific multiplex PCR combined with DNA microarray primer extension. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):857–862. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00866.x.
47. Miracco C, Palumbo N, Lavergne D, et al. Malignant melanomas: search for human papillomaviruses. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):826–827.
48. Ambretti S, Venturoli S, Mirasoli M, et al. Assessment of the presence of mucosal human papillomaviruses in malignant melanomas using combined fluorescent in situ hybridization and chemiluminescent immunohistochemistry. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):38–44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07541.x.
49. Головина Д.А., Трофимова О.Б., Ермилова В.Д., и др. Комплекс молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов для выявления вирусов папиллом человека в раковом эпителии мочевого пузыря // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2014. — Т.157. — №1. — С. 81–84. [Golovina DA, Trofimova OB, Ermilova VD, et al. Complex of molecular genetic and immunohistochemical methods for detection of human papillomavirus in the bladder cancer epithelium. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(1):70-73.] doi: 10.1007/s10517-014-2494-0
50. Le Poole IC, van den Berg FM, van den Wijngaard RM, et al. Generation of a human melanocyte cell line by introduction of HPV16 E6 and E7 genes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1997;33(1):42–49. doi: 10.1007/s11626-997-0021-6.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Волгарева Галина Михайловна**, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-13-35,

**e-mail:** galina.volgareva@yandex.ru; galina.volgareva@ronc.ru

**Михайлова Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-90-34, **e-mail:** irmikhaylova@gmail.com

**Головина Дарья Андреевна**, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **e-mail:** dagolovina@pisem.net