

*Российский научный
центр радиологии
и хирургических технологий
им. академика А.М. Гранова
(Россия, Санкт-Петербург)*

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ (НА ПРИМЕРЕ РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ, ШЕЙКИ МАТКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА)

**Ю.Н. Виноградова, В.П. Сокуренок, Н.Ю. Некласова, Е.А. Маслокова,
А.И. Чумаченко, А.Д. Кузнецов, Н.В. Ильин**

CHEMORADIOTHERAPY OF VIRUS-ASSOCIATED TUMORS (CANCER OF THE HEAD AND NECK, CERVIX CANCER AND ANAL CANCER)

Ю.Н. Виноградова

*Доктор медицинских наук,
руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения,
доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии,
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. академика А.М. Гранова,
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70.
E-mail: winogradova68@mail.ru.*

В.П. Сокуренок

*Доктор медицинских наук,
Заведующая радиотерапевтическим отделением №4,
доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии.
E-mail: valentinasokurenko@yandex.ru.*

Н.Ю. Некласова

*Доктор медицинских наук,
заведующая радиотерапевтическим отделением №3.
E-mail: natalyaneklasova@yandex.ru.*

Е.А. Маслокова

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: dr.maslyukova@mail.ru.*

А.И. Чумаченко

*Кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью,
доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии.
E-mail: kukanella@yandex.ru.*

А.Д. Кузнецов

*Врач-радиотерапевт.
E-mail: ploskan@yandex.ru.*

Н.В. Ильин

*Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник,
профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии.
E-mail: ilyin_prof@mail.ru.*

Yu.N. Vinogradova

*Doctor of Medicine,
Head of Radiation and Combined Treatment Department, Associate Professor,
Education Department of Radiology, Surgery and Oncology,
A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskay st., 70.
E-mail: winogradova68@mail.ru.*

V.P. Sokurenko*Doctor of Medicine, Chief of Radiotherapy Department No. 4, Associate Professor,
Education Department of Radiology, Surgery and Oncology.
E-mail: valentinasokurenko@yandex.ru.***N.Yu. Neklasova***Doctor of Medicine, Chief of Radiotherapy Department No. 3.
E-mail: natalyaneklasova@yandex.ru.***E.A. Maslyukova***Candidate of Medicine, Senior Researcher.
E-mail: dr.maslyukova@mail.ru.***A.I. Chumachenko***Candidate of Medicine, Chief of the Educational Part, Associate Professor,
Education Department of Radiology, Surgery and Oncology.
E-mail: kykanella@yandex.ru.***A.D. Kuznetsov***Radiotherapist.
E-mail: ploskan@yandex.ru.***N.V. Ilyin***Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher,
Professor of the Education Department of Radiology, Surgery and Oncology.
E-mail: ilyin_prof@mail.ru.*

В обзоре литературы проанализированы данные об эпидемиологии, клиническом течении, современных подходах в химиолучевом лечении больных с вирус-ассоциированными опухолями (на примере рака головы и шеи, шейки матки и анального канала). Продемонстрировано наличие сложного взаимодействия вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека с клиническим течением опухолей указанных локализаций и разнонаправленным влиянием наличия/отсутствия вируса на результаты химиолучевой терапии. Показаны перспективы возможных изменений стандартных протоколов лечения у больных с вирус-ассоциированными опухолями, в том числе с использованием новых подходов в таргетной и иммунотерапии.

Ключевые слова: вирус-ассоциированные опухоли, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак анального канала, химиолучевая терапия.

The data have been analyzed in the review of the literature on the epidemiology, clinical course, current approaches in the chemo-radiotherapy of patients with virus-associated tumors (head and neck cancer, cervix cancer and anal cancer). The presence of a complex interaction of human papillomavirus, human immunodeficiency virus with the clinical course of the tumors with mentioned localizations and the multidirectional influence of the presence/absence of the virus on the results of chemo-radiotherapy, has been demonstrated. The perspectives of possible changes in standard treatment protocols of patients with virus-associated tumors, including using new approaches in target- and immunotherapy, are shown.

Keywords: virus-associated tumors, head and neck cancer, cervical cancer, anal cancer, chemoradiotherapy.

По данным современной литературы, 15–20% опухолей человека вызываются онкогенными вирусами. В настоящее время доказано участие в патогенезе онкологических заболеваний 7 вирусов, из них – 2 РНК-содержащих и 5 ДНК-содержащих. В структуре онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) первое место занимает рак шейки матки, второе – рак ануса (как у женщин, так и у мужчин), на третьем месте находится рак влагалища, рак пениса и орофарингеальные раки [1].

С момента появления высокоактивной антиретровирусной терапии заболеваемость раком по-прежнему в 2–3 раза выше у пациентов, инфициро-

ванных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), чем у населения в целом, с увеличением заболеваемости злокачественными новообразованиями, не связанными с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Лечение ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов не отличается от терапии таковых населения в целом, но имеет некоторые особенности из-за ранее существовавших сопутствующих состояний и риска потенциального взаимодействия лекарственных препаратов [2]. ВИЧ может регулировать экспрессию генов ВПЧ, а ВПЧ и ВИЧ-инфекция могут нарушать структуру эпителия слизистой оболочки и способствовать инфицированию вирусами. Таким образом, ВПЧ может не только

вызывать рак, но и повышать риск ВИЧ-инфекции. Если это так, то вакцинация против ВПЧ может быть использована для снижения риска как ВИЧ, так и рака, связанного с ВПЧ [3].

Убедительных данных о том, влияет ли наличие вирусной инфекции на течение и прогноз вирус-ассоциированных опухолей, пока нет. Рекомендации в отношении лечения зависят от распространенности процесса.

Подходы к лечению вирус-ассоциированных заболеваний имеют много общего. Вакцины против ВПЧ потенциально могут предотвратить более 90% случаев рака шейки матки и анального рака, а также значительную долю рака вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки, вызванного определенными типами ВПЧ. Авторы изучили высококачественные данные из 27 популяционных раковых регистров, охватывающих примерно 59% населения США. Анализы были ограничены инвазивными видами рака, которые были диагностированы в период с 2001 по 2011 год, и отвечали определенным гистологическим критериям для ВПЧ-ассоциированных видов опухолей. За 5 лет стандартизированный по возрасту относительный коэффициент выживаемости был 64,2% для карциномы шейки матки, 52,8% для вагинальной плоскоклеточной карциномы, 66% для рака вульвы [4].

Плоскоклеточный рак головы и шеи

Плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированный с ВПЧ-вирусом – отдельная нозологическая единица, характеризующаяся высокой чувствительностью к противоопухолевому лечению и благоприятным отдаленным прогнозом по сравнению с ВПЧ-негативными аналогами. Длительное время к основным причинам развития рака головы и шеи относили только табакокурение и употребление алкоголя. Первые работы, посвященные роли ВПЧ, как этиологического фактора развития опухолей этой локализации, были опубликованы в 80-х годах прошлого столетия и это относилось, преимущественно, к опухолям гортани [5]. Доказана взаимосвязь между папилломавирусной инфекцией и развитием плоскоклеточного рака рта и глотки. По данным, опубликованным Gillison M.L. с соавторами, в 25% образцах опухолей обнаруживается ДНК вируса (95% CI: 19–30%), причем в 90% случаев – высокоонкогенный тип 16 [6].

Международным агентством по исследованию рака ВПЧ был признан фактором риска развития канцерогенеза орофарингеального рака (ОФР).

Многочисленные исследования и статистические анализы демонстрируют, что для опухолей головы и шеи в последние годы ситуация кардинально изменилась: драматически увеличилась заболеваемость, ассоциированная с ВПЧ. Однако, сведения о распространенности этой патологии очень вариабельны. Так, по данным Kingma D. процент выявляемости ВПЧ-ассоциированных опухолей головы и шеи ва-

рьирует от 20% до 84% [7]. Центр контроля за заболеваниями в США отмечает рост выявляемости ВПЧ (+) орофарингеального рака до 80% на фоне снижения заболеваемости ВПЧ-негативных аналогов и уровня табакокурения [8]. Согласно программе «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER), за период с 1988 по 2004 год распространенность ВПЧ-негативных видов рака снизилась на 50%, а частота ВПЧ-ассоциированной орофарингеальной карциномы увеличилась на 25% [9]. В исследовании Junor E. с соавторами, выполненном в 2012 году в Эдинбургском онкологическом центре, также отмечен отчетливый рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи. Так, в период с 1991 по 2001 год ВПЧ-ассоциация диагностирована в 41% случаев, а с 2003 по 2005 год – в 63% [10]. В публикации Gillison M.L. с соавт. (2000) отмечено, что ДНК вируса папилломы человека обнаруживается в 25% случаев орофарингеального рака [6].

В 2018 году на ASCO представлены результаты ретроспективного исследования, выполненного на базе данных Национального ракового регистра США. Были проанализированы сведения о выживаемости 27954 пациентов раком головы и шеи с первичной локализацией опухоли в гортани, гортаноглотке, ротоглотке и полости рта. Максимальная ассоциация ВПЧ была выявлен в случае локализации опухоли в области ротоглотки (67,9%). При поражении гортаноглотки этот показатель составил 20,9%, гортани – 14,2%, полости рта – 12,2%. Представленные результаты отчетливо свидетельствуют о связи ВПЧ с опухолями головы и шеи различных локализаций [11].

Литературные данные свидетельствуют о хорошем прогнозе ВПЧ – ассоциированного рака головы и шеи [12]. По данным Tian S. (2018), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных раком ротоглотки I–II стадии составила 87% против 69% для ВПЧ+ и ВПЧ- соответственно ($p < 0,001$), для III–IV стадии 80,2% против 55,9% соответственно ($p < 0,001$). Для полости рта данные о различии в выживаемости не достигли статистической достоверности: для I–II стадии ОВ составила 71,1% (ВПЧ+) против 70,9% (ВПЧ-) $p = 0,465$, в отличие от III–IV стадии (50,1% против 38,8% соответственно ($p = 0,051$)). Впервые было установлено влияние ВПЧ статуса на прогноз выживаемости пациентов раком гортаноглотки: 5-летняя ОВ составила 60,2% против 33,6% для ВПЧ+ и ВПЧ- ($p < 0,001$); для рака гортани I–II стадии – составила 73,3% против 63,7% ($p < 0,001$), для III–IV стадий 48,2% против 42,1% для ВПЧ+ и ВПЧ- соответственно ($p < 0,001$) [11].

В исследовании Malm I. (2017), включающем 435 больных орофарингеальным раком ОФР, ассоциированным с ВПЧ, 5-летняя общая выживаемость у больных II, III, IV стадий составила 90%, 97,3%, 85,6% ($p = 0,04$) соответственно [13].

Эти благоприятные результаты лечения привели к тому, что медицинское сообщество посчитало не-

обходимым разработать новую систему стадирования ОФР, ассоциированного с ВПЧ [14] (табл. 1.).

Кроме того, недавно были предложены схемы классификации ОФР на основе статуса EGFR по 2 категориям: ВПЧ-положительный/ P16 положительный плоскоклеточный рак и ВПЧ-отрицательный/ P16 отрицательный плоскоклеточный рак [15].

«Золотым стандартом» диагностики ВПЧ-инфекции является выделение ДНК из опухолевой ткани. Диагностика ВПЧ-положительного рака головы и шеи выполняется в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017 года [16]. Тестированию на выявление ВПЧ подлежат все впервые выявленные плоскоклеточные опухоли орофарингеальной зоны или метастазы в регионарных лимфатических узлах, когда клинические данные указывают на наличие первичной опухоли в орофарингеальной зоне (вне зависимости от гистологического подтипа). Исследование выполняется как на первичной опухоли, так и на метастазе в регионарные лимфатические узлы. У пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны с подозрением/ метастазом плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага в морфологическом заключении необходимо давать информацию о результатах выполнения ВПЧ тестирования [16].

Различные исследования, изучающие главным образом ВПЧ 16, показали, что вирусная ДНК диффузно присутствует в опухолевых клетках и проявляет себя при гибридизации *in situ* [14]. В абсолютном большинстве случаев диагностируется 16 подтип папилломавируса, реже – 18 подтип [17]. Гистологические различия ВПЧ – ассоциированных и неассоциированных плоскоклеточных раков в настоящее время не описаны.

Принципиальные различия в этиологических механизмах развития ВПЧ-ассоциированного и ВПЧ-негативного рака головы и шеи и, соответственно, существенные преимущества в отдаленных результатах лечения этой патологии [18]. Специалисты, признавая, что это два разных заболевания, полагают, что нынешняя парадигма лечения, возможно, подвергает пациентов с ВПЧ (+) раком «чрезмерной» терапии [19–21].

С целью уменьшения поздней токсичности, но при условии сохранения эффективности лечения в настоящее время проводятся исследования, направленные на возможности деинтенсификации лечения этой категории больных. Вероятно, что менее интенсивные схемы лечения могут достигать аналогичной эффективности при меньшей токсичности и улучшении качества жизни. Однако ясности в том, как это лечение должно безопасно меняться, не влияя на показатели выживаемости, в настоящее время нет.

Одна из стратегий деинтенсификации лечения направлена на использование прогностической значимости индукционной химиотерапии у больных ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Ориентируясь на достигнутый эффект, возможно эскалировать дозу облучения; использовать цетуксимаб одновременно с лучевой терапией или проводить только лучевое лечение.

Сведения о лучевой терапии, проводимой на фоне цетуксимаба у больных с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи достаточно противоречивы [20–21]. Следует отметить, что в ряде исследований представлена гетерогенная популяция больных (рецидивирующие/ метастатические), использованы разные ингибиторы анти-EGFR, а также разные методы определения статуса ВПЧ [19]. Основанием для использования цетуксимаба явилось известное исследование Bonner J. с соавторами, опубликованное в 2006 году, которое продемонстрировало преимущества использования таргетной терапии одновременно с облучением в когорте больных с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в сравнении с только лучевым лечением. При медиане наблюдения 54 мес. в группе комбинированной терапии медиана выживаемости составила 49,0 мес. против 29,0 мес. в группе только лучевой терапии ($p=0,03$) [22]. Однако, результаты использования только цетуксимаба у больных с ВПЧ-положительным раком головы и шеи в этих работах представлены не были. Вместе с тем, авторы отметили, что наибольшие выгоды получили пациенты молодого возраста, без отягощенной сопутствующей патологии, с небольшими размерами первичного

Таблица 1.

Система стадирования орофарингеального рака, ассоциированного с ВПЧ

СТАДИЯ	ВПЧp16 (-) опухоли	ВПЧp16 (+) опухоли
I стадия	T1 N0 M0	T1-2 N0-1 M0
II стадия	T2 N0 M0	T1-2 N0-1 M0 T3 N0-2 M0
III стадия	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0	T1-3 N3 M0 T4 N0-3 M0
IVa стадия	T1-3 N2 M0 T4a N0-2 M0	IV стадия T1-4 N0-3 M1
IVb стадия	T4b N0-3 M0 T1-4 N3 M0	
IVc стадия	T1-4 N0-3 M1	

опухолевого очага и с массивными метастатическими регионарными лимфатическими узлами. Указанные клинические параметры характерны для рака головы и шеи, ассоциированного с ВПЧ [23].

В работе Onita (2018) сравнили эффективность лучевой терапии 291 больного с ВПЧ-позитивным ОФР на фоне цисплатина или цетуксимаба. При медиане наблюдения 40 мес. показатели 3-х летнего локорегионарного контроля составила 6% и 16% ($p=0,07$); безрецидивной выживаемости – 11% и 29% ($p=0,01$) в пользу цетуксимаба [24].

Большое исследование RTOG 1016, включающее около 1000 пациентов, также направлено на исследование эффективности цетуксимаба одновременно с лучевой терапией в случаях ОФР III–IV стадии, ассоциированного с ВПЧ. Дизайн исследования – одновременная химиолучевая терапия до суммарной очаговой дозы 70 Гр на фоне цисплатина в стандартном режиме (100 мг/м², Д1 и Д22) или на фоне еженедельных инфузий цетуксимаба. Окончательные результаты ожидаются к 2019 году.

Однако на конгрессе ESMO 2018 года уже были представлены новые результаты международного, многоцентрового рандомизированного исследования, в котором пациенты с низким уровнем риска ВПЧ (+) были рандомизированы для получения лучевой терапии (70 Гр обычного фракционирования) и либо цисплатина (3 дозы 100 мг/м², 166 больных), либо цетуксимаба (400 мг/м² первоначальной дозы, а затем еженедельно 250 мг/м², 168 пациентов). В результате была получена существенная разница в двухлетней общей выживаемости при химиолучевом лечении в группах или цисплатина, или цетуксимаба (97,5% против 89,4% соответственно, $p<0,001$), и в 2-летней частоте рецидива (6,0% против 16,1% соответственно, $p<0,007$). При этом не было пользы от использования цетуксимаба в плане снижения токсичности в целом, однако, серьезные токсические эффекты чаще наблюдались в группе цисплатина. Несмотря на это обстоятельство, цисплатин и лучевая терапия остаются стандартом лечения у больных с низким уровнем риска ВПЧ (+) [25].

Степень ответа на химиотерапию у больных с ВПЧ-позитивным раком может влиять на дозы и объем последующего облучения. Результаты первого исследования, основанного на этом постулате, опубликованы в 2016 году [26]. Низкая доза облучения (54 Гр) на фоне еженедельного введения цетуксимаба подводилась в случае полного ответа на 3 цикла индукционной химиотерапии (паклитаксел, цисплатин и цетуксимаб), стандартная доза (70 Гр) – при частичном ответе или стабилизации заболевания. При медиане наблюдения 23 мес. 2-летняя выживаемость больных, получивших сниженную дозу, составила 80% (95% ДИ 0,65–0,89). Авторы отметили, что на отдаленные результаты лечения достоверное влияние оказали распространенность первичной опухоли, поражение

регионарных лимфоколлекторов и стаж курения. Так, показатели 2-летней выживаемости пациентов с T4 составили 50% (95% ДИ 0,11–0,80), при N2c – 73% (95% ДИ от 0,44 до 0,89), у курильщиков более 10 пачек в год – 65% (95% ДИ от 0,41 до 0,82).

Chen А.М. и соавторы в исследовании NCT 01716195 (II фаза) пациентам с p16-положительным ОФР III–IV стадии при полном/ частичном ответе на индукционную химиотерапию (паклитаксел и карбоплатин) суммарную дозу снижали до 54 Гр, а при стабилизации или отсутствии регресса – до 60 Гр вместо стандартной дозы 70 Гр (облучение проводили на фоне паклитаксела). 2-летняя выживаемость и локорегионарный контроль достигли 92% и 95% соответственно, несмотря на снижение суммарных очаговых доз на 15–20% по сравнению со стандартными [27].

По данным большинства исследований наиболее перспективны в плане отдаленного прогноза и низких рисков прогрессирования – это некурящие пациенты с размером опухоли менее чем T4 и необширным регионарным метастазированием (менее N2c-N3). Именно в этих клинических ситуациях добавление одновременной химиотерапии в лучевую терапию, по-видимому, значительно не увеличивает общую выживаемость, что указывает на то, что она может быть исключена. Так, Chen А.М. и соавторы представили результаты лечения некурящих (<100 сигарет за всю жизнь) больных с ВПЧ-ассоциированным ОФР III–IV стадии, получивших только лучевую терапию: показатели 3-летней ОВ и локорегионарного контроля составили 81% и 88% соответственно [28].

Еще один подход к деинтенсификации лечения – уменьшение объемов облучения. Villaflor и соавторы (2016), считают, что уменьшение объемов облучения у пациентов с хорошим регрессом после индукционной химиотерапии не ухудшает результаты лечения и обеспечивает снижение поздней токсичности [29]. В исследовании NCT01133678 были включены 99 пациентов плоскоклеточным раком головы и шеи IV стадии, которым проводили 2 цикла полихимиотерапии, включающей цисплатин, паклитаксел и цетуксимаб (у 59 больных из 99 была подтверждена ассоциация заболевания с ВПЧ). При сокращении после индукционной полихимиотерапии суммы диаметров опухолей на 50% и более суммарная очаговая доза составляла 75 Гр (1,5 Гр два раза в день) в сочетании с химиотерапией. В объем облучения включали только объем опухоли с PTV 1,5 см (PTV1). В случаях частичного ответа (<50%) к объему облучения добавляли первый не вовлеченный уровень лимфатических узлов (PTV2), к которому подводили дозу 45 Гр с последовательным бустом на PTV1 до СОД 75 Гр. Авторы пришли к выводу, что исключение объемов лимфатических узлов у пациентов с хорошим ответом на индукционную полихимиотерапию не ухудшает результаты лечения: у ВПЧ-положительных пациентов 2-летняя безрецидивная выживаемость в

группе с хорошим регрессом была 93,1% против 74,0% у пациентов с недостаточным эффектом химиотерапии ($p=0,10$).

Еще одно направление – применение трансоральной роботизированной хирургии (TORS) с или без последующей лучевой терапии. В США FDA одобрила использование TORS в 2009 году для лечения опухолей T1 и T2 ротоглотки. Хотя данные для TORS все еще находятся на ранней стадии исследований, результаты выглядят многообещающими [30–31]. Как и любой хирургический подход, TORS позволяет более эффективно использовать послеоперационную адьювантную терапию на основе патоморфологических данных. Эта ценная информация имеет значение, чтобы сэкономить или существенно уменьшить необходимость высоких доз облучения или одновременного химиолучевого лечения у пациентов, которые, как ожидается имеют хороший прогноз, в том числе ВПЧ (+) рака.

Robert Siegel с соавторами из George Washington University Medical Center представили 2 фазу исследования применения у избранной категории пациентов нестандартной тактики лечения на основе применения индукционной химиотерапии и TORS. Больным раком ротоглотки проводили 3 курса химиотерапии по стандартной схеме (доцетаксел и цисплатин). При достижении опухолевой регрессии 80% выполняли хирургическое вмешательство с использованием техники TORS и шейной лимфодиссекции. Стадии опухолевого процесса были T1–T3 и N1–N3, все опухоли имели положительный статус по ВПЧ, кроме одной. 18 из 20 пациентов живы; 16 из 20 больных получили только химиотерапию и хирургию. У 3 пациентов из 20 развился рецидив, 2 из них умерли от отдаленных метастазов; у них при шейной лимфодиссекции не было отмечено признаков патоморфологической полной регрессии регионарных метастазов [32].

Эти стратегии имеют особое значение для пациентов со стадиями N0 и N1. При чистом крае резекции, единственным методом лечения может быть только операция. Действительно, риск рецидива в лимфатических узлах шеи без послеоперационной лучевой терапии составляет менее 5% для пациентов, стадированных как pN0-1, но может увеличиться до 20% для стадии pN2 [33]. Для более продвинутых стадий плоскоклеточного ОФР эти стратегии могут помочь определить оптимальную адьювантную терапию на основе объективных критериев патоморфологического исследования. Традиционные критерии риска могут быть не столь значимыми при выборе режимов адьювантной терапии и дозах при ВПЧ-ассоциированном заболевании. Наконец, трансоральная хирургия не ограничивается только TORS, существуют другие минимальные инвазивные хирургические методы (например, эндоскопическая лазерная хирургия, трансоральная обычная хирургия). Проспективные исследования необходимы для

оценки преимуществ этих новых хирургических подходов, что особенно актуально для пациентов с хорошим прогнозом.

Гипоксия является известным отрицательным прогностическим фактором для ОФР. В настоящее время продолжается перспективное исследование, целью которого является выявление гипоксии до, во время и по окончании химиолучевого лечения ВПЧ (+) рака головы и шеи методом ПЭТ с 18F-FMISO. Предполагают, что оценка гипоксии до и после лечения с использованием функциональной ПЭТ может помочь определить, какие пациенты с положительным ВПЧ ОФР могут безопасно получать деэскалацию химиолучевого лечения [34].

Таким образом, концепция деинтенсификации лечения определенной категории больных, страдающих ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, в целом позитивно воспринимается специалистами в лечении этой патологии. Однако в настоящее время этот лечебный подход допустим только в рамках строго контролируемых клинических исследований, и терапия больных злокачественными новообразованиями области головы и шеи проводится исключительно в рамках существующих стандартов.

Рак шейки матки

Опухоли дистальных отделов женских половых органов – рак шейки матки (РШМ), рак влагалища, рак вульвы – в течении нескольких последних десятилетий этиологически связывают с ВПЧ-инфекцией. Общность строения (выстланы многослойным плоским эпителием), последовательность изменений эпителия и визуальная доступность служат основанием для теории «общего опухолевого поля» для этих локализаций.

Известно, что различные типы ВПЧ выявляются в 99,7% опухолей шейки матки как плоскоклеточного, так и железистого строения. В настоящее время идентифицировано более 100 типов ВПЧ, 30–40 вызывают заболевания аногенитальной области, 15–20 типов ВПЧ являются онкогенными [35].

В России ВПЧ 16-го типа лидирует по частоте. Имеются ограниченные данные о частоте ВПЧ и связанных с ним заболеваний в Российской Федерации, западных странах бывшего Советского Союза (Беларусь, Республика Молдова, Украина), Кавказском регионе и Центральной Азии (Азербайджан, Армения, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан). Уровень заболеваемости и смертности от РШМ в этих странах выше, чем в большинстве западноевропейских стран. Основываясь на скудных данных регистров этих стран, распространенность ВПЧ высокого риска среди 5226 женщин с нормальной цитологией колебалась от 0,0% до 48,4%. У женщин с тяжелыми дисплазиями шейки матки частота ВПЧ среди 1062 женщин варьировала от 29,2% до 100%. У 565 женщин с дисплазиями легкой степени

ВПЧ-инфекция варьировала от 77,2% до 100%, а у 464 инвазивных образцов РШМ – от 89,8% до 100%. HPV16 был наиболее часто обнаруживаемым генотипом во всех категориях [36].

В рекомендациях по лечению РШМ тестирование на ДНК ВПЧ не предусмотрено. Вероятно, в подобном обследовании не много смысла, так как связь между ВПЧ и раком – в первую очередь РШМ – доказана и исследована, за это открытие профессор Haraldzur Hausen получил Нобелевскую премию 2008 году. Рак влагалища встречается довольно редко и в раковом регистре объединен одну группу с новообразованиями вульвы, что затрудняет оценку уровня заболеваемости. В плане установления диагноза рака влагалища тестирование на ДНК ВПЧ также не предусмотрено. Однако для рака вульвы ВПЧ-тестирование предусмотрено перечнем необходимых обследований, и по этиологическому фактору плоскоклеточный рак вульвы разделяют на две группы: большая группа плоскоклеточных раков, этиология которых неизвестна (кератозный, HPV-негативный вариант) и меньшая группа – базалоидные и веррукозные опухоли – индуцированные папилломавирусами человека (HPV-позитивный вариант). ВПЧ+ является причиной увеличения частоты рака вульвы у молодых женщин.

Влияет ли наличие вирусной инфекции на течение и прогноз этих заболеваний? Вероятно, да. У больных РШМ было изучено прогностическое значение типа ВПЧ. У больных с ВПЧ 18 и ВПЧ 56 после химиолучевой терапии в большинстве случаев отмечена положительная динамика [37]. Выявление ВПЧ 16/E2+ чаще выявлялись у нелеченных больных, в то же время данный генотип являлся и предиктором радиорезистентности. У больных распространенными формами РШМ чаще выявляется генотип ВПЧ 16/E2-, деструкция E2 отмечается у 75% больных, получивших дозы не менее 50 Гр, что позволяет оценивать определение вирусной ДНК в качестве маркера прогноза (благоприятного) при проведении химиолучевой терапии [38].

Возможное влияние типа ВПЧ на исходы заболевания отмечено в исследовании Hang, 2017 года [35]. В общей сложности 306 подходящих пациентов предоставили образцы цервикальных клеток для генотипирования ВПЧ до начала терапии и наблюдались в среднем 54 месяца после постановки диагноза. Для оценки связи между типом ВПЧ и показателями выживаемости использовали логарифмические тесты и модели пропорциональных рисков Кокса. Всего было выявлено 12 типов ВПЧ 16 и ВПЧ 18 с распространенностью 60,8% и 8,8%, соответственно. При однофакторном анализе выявление ВПЧ16 ассоциировано с лучшей общей выживаемостью ($p=0,037$), а некоторые подтипы ВПЧ 16 предсказывали лучшую общую и безрецидивную выживаемость ($p<0,01$). После поправки на возраст, стадию FIGO и терапию, для ВПЧ 16 соотношение рисков для общей выживаемости составило 0,36 (95% Ди: 0,18, 0,74; $p=0,005$), а для определенных

подтипов ВПЧ 16 – 0,17 (95% Ди: 0,08, 0,37; $p<0,001$) для общей и 0,32 (95% Ди: 0,17; 0,59; $p<0,001$) для безрецидивной выживаемости.

Роль ВПЧ 16/18 в исходах лечения у больных местнораспространенным РШМ при проведении химиолучевой терапии оценена в проспективном исследовании Mahantshetty, 2018 год [39]. В период 2010–2012 год у 150 больных с гистологически подтвержденным РШМ проведено ВПЧ-тестирование на этапах установления диагноза, в конце лечения и спустя 3 и 24 мес. после его завершения. 135/150 взятых проб подверглись анализу. ДНК ВПЧ 16/18 была обнаружена в 126 (93%) проб, с ВПЧ16 – в 91%. Средняя вирусная нагрузка ВПЧ 16 и ВПЧ 18 на диагностическом этапе составила 4,76 ($\pm 2,5$) и 0,14 ($\pm 2,1$) копий/10нг ДНК, соответственно. При этом после завершения лечения отмечено значительное снижение вирусной нагрузки ($p < 0,0001$), однако и к 9-му мес. наблюдения у 89 (66%) больных сохранялась ВПЧ инфекция. Пациенты с персистирующей ВПЧ 16/18 инфекцией имели достоверно более высокую частоту отдаленного метастазирования 44/89 (49%) и локо-регионарных рецидивов 29/89 (32%) по сравнению с клиренсом ВПЧ на 9 мес. (12/43 (28%) и 5/43 (11%), $p=0,024$ и $p=0,02$ соответственно). Персистирующая ВПЧ инфекция к 24 месяцам оказала значительное влияние на локо-региональный контроль и безрецидивную выживаемость. Аналогичные данные получены и другими авторами [38, 40].

На эффективность лечения может влиять и подтип ВПЧ. Так в исследовании Moreno-Acosta, 2017 год, у 34 из 59 из обследованных пациентов (57,6%) был идентифицирован как ВПЧ16+, у 13 европейскими и у двух с неевропейскими вариантами. Из 34 пациентов 15 прошли лучевую терапию, 8/15 имели полный ответ (семь с европейскими и один с неевропейскими вариантами), 4/15 с европейским вариантом имели частичный ответ, 3/15 – устойчивость к опухоли, а один с неевропейским вариантом прогрессировал в течение 3 месяцев. Разница в радиочувствительности не была установлена, вероятно, из-за ограниченной популяции, однако неевропейский вариант был связан только с прогрессированием опухоли [41].

Хотя практически все РШМ содержат ДНК ВПЧ (ВПЧ+), в 8% случаев РШМ ДНК ВПЧ не выявляется (ВПЧ- не активен). ВПЧ-неактивные опухоли отмечаются чаще у пожилых женщин (медиана 54 против 45 лет, $p=0,02$) и ассоциировались с более низкой выживаемостью (медиана 715 против 3046 дней, $p=0,0003$). Профили экспрессии генов ВПЧ-активных и неактивных опухолей различны. Ландшафты соматических мутаций существенно различались. ВПЧ-активные опухоли несли несколько соматических мутаций в генах-драйверах, в то время как ВПЧ-неактивные опухоли были обогащены соматическими мутациями (p -value $< 0,0000001$), специально нацеленными на пути tp53, PI3Ki другие. Многие изменения экспрессии

генов и соматические мутации, обнаруженные в ВПЧ-неактивных опухолях, изменяют пути, по которым доступна таргетная терапия. Стратегии лечения, сфокусированные на эти мутации, могут быть эффективны при ВПЧ-неактивных опухолях и могут улучшить выживаемость в этой группе больных [42].

ВИЧ и его связь со злокачественными новообразованиями были предметами пристального внимания с первых сообщений о синдроме иммунодефицита, однако повышенный риск рака гениталий у женщин в связи с ВИЧ+ стал очевидным лишь со временем. Так, в 1983 году по данным канцер-регистра у нескольких больных РШМ единственным фактором риска были сексуальные контакты с ВИЧ+ партнерами, в 1985 году появились сообщения о большей частоте ВПЧ и дисплазии у ВИЧ+ пациенток по сравнению с контролем [43]. У ВИЧ+ больных отмечается большая, чем в популяции, частота аногенитальной ВПЧ инфекции и ВПЧ-ассоциированных предопухолевых заболеваний, распространенных мультифокальных форма интраэпителиальных дисплазий шейки матки, а среди больных РШМ в возрасте до 50 лет выявление ВИЧ+ чаще отмечено при распространенных формах опухолей.

Больные РШМ с ВИЧ в среднем на 10 лет моложе ВИЧ-отрицательных пациентов [44]. Данные популяционных регистров свидетельствуют о повышенных (4,2 до 8,9) рисках РШМ для ВИЧ+ лиц [45].

Инфекции ВПЧ более распространены и устойчивы у ВИЧ-инфицированных женщин. Большинство ВПЧ инфекций, приобретенных после первоначального полового контакта у иммунокомпетентных женщин, носит преходящий характер, что связано с возможностью элиминации возбудителя. Однако, среднее время до элиминации инфекции было значительно короче среди ВИЧ-отрицательных (403 дня) по сравнению с ВИЧ-положительными женщинами (689 дней). Вероятность клиренса среди ВИЧ+ женщин снизилась при более низком количестве CD4 клеток и коинфекции ≥ 2 типами ВПЧ высокого риска [46]. Даже среди женщин с нормальным уровнем CD4 ВИЧ-инфекция свидетельствует о персистирующей инфекции ВПЧ. Коинфекция ВПЧ и ВИЧ является фактором риска персистирующей ВПЧ инфекции, известной как предвестник инвазивного рака нижних отделов половых путей. У женщин ВПЧ-инфекция связана с РШМ, вульвы, влагалища, заднего прохода и ротоглотки.

Хроническая иммуносупрессия является общим фактором риска, повышающим долгосрочный риск развития рака, связанного с вирусом. Так, в мета-анализе среди 444,175 больных ВИЧ/ СПИДом и 31977 пациентов после трансплантации, риски для РШМ составили 5,82 по сравнению с 2,13 среди здоровых лиц, а для рака вульвы/ влагалища – 6,45 и 28,75 среди ВИЧ-позитивных лиц по сравнению с 22,7 и 4,85 у здоровых лиц [47].

Введение антиретровирусной терапии (АРВТ) привело к резкому снижению частоты ассоциированных с ВИЧ злокачественных опухолей. На фоне АРВТ ВИЧ+ пациентки имели более низкую распространенность ВПЧ высокого риска, чем те, которые не получали таковой. Отмечена связь АРВТ с исходами поражения шейки матки – снижением частоты и тяжести интраэпителиальных неоплазий, а также и частоты инвазивных форм РШМ (общий риск 0,40, 95% Ди 0,18–0,87, I2=33%). Таким образом, на фоне антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные пациентки могут прожить дольше и в странах с высоким уровнем доходов 25-летние ВИЧ+ женщины имеют шанс дожить до возраста 73,9 года [3, 48].

Имеются ли особенности при лечении вирус-ассоциированных форм гинекологического рака?

На ранней стадии, когда принимаются решения о выборе метода лечения, важна точная оценка тазовых лимфатических узлов. В проспективном исследовании у больных локализованным РШМ чувствительность ПЭТ/КТ в отношении тазовых лимфатических узлов составила 72%, специфичность 99,7%, для узлов $>0,5$ см эти значения увеличились до 100% и 99,6% [49]. Однако, связанная с ВИЧ персистирующая генерализованная лимфаденопатия может иметь место и при других состояниях, включая реактивную гиперплазию, внелегочный туберкулез, оппортунистические инфекции, лимфому или метастатический рак. Исследования прогностической ценности ПЭТ/ КТ-сканирования при ВИЧ+ больных РШМ отсутствуют.

ВИЧ+ больные локализованным РШМ могут подвергаться хирургическому лечению. Но для этих пациенток оперативное лечение представляет скорее альтернативный подход – в условиях ограниченных ресурсов, когда отсутствует возможность проведения стандартного химиолучевого лечения. Повышенная частота коинфекции вирусом гепатита С и В среди ВИЧ+ больных, а также ВИЧ-ассоциированная иммунная тромбоцитопеническая пурпура увеличивают риски оперативного вмешательства.

При лечении местно-распространенных форм гинекологического рака используется как правило химиолучевое лечение: лучевая терапия (дистанционная и брахитерапия) и химиотерапия на основе цисплатина. ВИЧ+ может быть связана с повышенном риском токсичности при проведении химиолучевой терапии. В исследовании Vendrell, 2018 год, изучено влияние ВИЧ-статуса на частоту гематологической токсичности. В исследование были включены 61 больная РШМ Ib–IV стадий, в том числе 6 ВИЧ+, получавших химиолучевое лечение на основе цисплатина в период с 2012 по 2016 год [50]. Пациенты с ВИЧ+ имели более высокий риск нейтропении (скорректированный риск 7,3 (95% Ди) 1,02–52,3; $p=0,05$). Значения нейтрофилов были несущественно у ниже у ВИЧ+ женщин как исходно (4455/мкл (межквартильный размах: 1830–6689) против 6340 (мкр: 1720–18970)

для ВИЧ-, $p=0,98$), так и в конце лечения (1752/мкл (мкр: 1100–2930) против 3147/мкл (мкр: 920–18390) при ВИЧ-инфекции; $p=0,06$). У ВИЧ+ женщин было больше случаев отсроченных циклов химиотерапии ($p=0,013$), чаще применяли колоний-стимулирующие препараты (G-CSF; ВИЧ+ 40,0% против ВИЧ- 4,0%; $p=0,04$), что в целом, привело к меньшему числу (<5) циклов цисплатина ($p=0,02$). Все пациенты получали адекватную дозы лучевой терапии независимо от ВИЧ-статуса.

Данные о результатах лечения РШМ у ВИЧ+ пациенток ограничены, так как ВИЧ-инфицированные пациенты как правило исключаются из крупных рандомизированных исследований, оценивающих исходы химиолучевой терапии. Имеются данные о большей частоте незавершенности лечения и, соответственно, снижении эффективности лечения, а также большей (3–4 степени) гематологической токсичности при проведении химиолучевого лечения у ВИЧ+ больных. Однако, в этих исследованиях большинство пациентов начали АРВТ в связи с ВИЧ одновременно с лечением РШМ, что могло быть причиной ухудшения результатов лечения и его переносимости. В исследованиях последних лет не отмечено разницы в токсичности химиолучевой терапии РШМ для ВИЧ-положительных и отрицательных пациентов на фоне ранее начатой АРВТ ВИЧ [51]. Однако и худшая выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин сохраняется и в настоящее время. Факторы, связанные с выживаемостью в этой группе, аналогичны тем, что было отмечено для ВИЧ-отрицательных пациентов, т.е. общая доза облучения, получение химиотерапии и исходный уровень гемоглобина [44]. Однако следует отметить, что в данных исследованиях приводятся ограниченные сведения об объемах терапии и включают пациенток, получающих и паллиативное, и радикальное лечение [52].

Известно, что непрерывная экспрессия онкогенов ВПЧ Е6 и Е7 считается необходимой для поддержания злокачественного роста и большинство экспериментальных методов конкретно нацелены именно на эти онкопротеины. Вирусные белки Е6 и Е7 индуцируют канцерогенез через инактивацию гена-супрессора опухоли хозяина. Возможно, что стабильная экспрессия специфических ингибиторов Е6 и Е7 в раковых клетках обеспечит эффективное лечение РШМ, не затрагивая нормальные ткани. Разрабатываются новые терапевтические подходы с использованием векторных вирусов, кодирующего РНК (shRNA) против онкопротеинов Е6 и Е7 (shE6E7) ВПЧ16, называемых AAV shE6E7. Три различные 16-положительные линии клеток РШМ ВПЧ были протестированы на эффективность переноса генов с использованием серотипов векторов AAV. После переноса наблюдали апоптоз, остановку фазы G1 и ингибирование роста клеток. Кроме того, уровни экспрессии Е6, Е7 и p16 снизились, тогда как уровни экспрессии p53, p21 и

pRb были увеличены. Рост трансплантированных опухолей был заметно заблокирован однократным введением AAV2 shE6E7. Эти результаты показали перспективность AAV2 shE6E7 как нового подхода к лечению РШМ [53]. Разрабатываются также терапевтические вакцины для лечения уже существующих инфекций. Они также нацелены на онкопротеины Е6 и Е7, которые экспрессируются на протяжении всего жизненного цикла вируса. Существующие вакцины неэффективны для устранения уже существующих инфекций и связанных с ними преинвазивных поражений. Терапевтические вакцины отличаются от профилактических тем, что они направлены на выработку клеточного иммунитета, а не на нейтрализацию антител. Терапевтическая вакцина против ВПЧ, которая повышает иммунитет хозяина, может оказать значительное влияние на заболеваемость и смертность, связанные с ВПЧ [54].

У больных РШМ часто отмечаются дефекты tp53. Воздействие на этот механизм может индуцировать регрессию карцином шейки матки, что может быть достигнуто с помощью цисплатина или лучевой терапии. Было показано, что химиотерапия цисплатином способствует накоплению tp53 в ядрышках клеток линии HeLa. Одновременная химиолучевая терапия с цисплатином также восстанавливает функцию tp53 и усиливает радиочувствительность HPV16-положительных клеток SiHa [55]. Восстановление функции tp53 в некоторых экспериментальных опухолях (включая лимфомы, саркомы, и гепатоцеллюлярные карциномы) сопровождается их регрессией и данный подход является одним из перспективных. Репарация tp53 сопровождается увеличением гибели опухолевых клеток и значительно увеличивает выживаемость экспериментальных животных.

Имеются данные, что ВПЧ+ ассоциированные раки демонстрируют повышенную активность mTOR, и что клинически значимые ингибиторы mTOR способны уменьшить активность mTOR в тканях-мишенях, тем самым значительно уменьшая распространенность опухоли в доклинических моделях животных для этих ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных злокачественных новообразований. Молекулярные механизмы, приводящие к повышенной активации mTOR ВПЧ, в настоящее время до конца не изучены. Однако активация mTOR пути является общей чертой почти всех ВПЧ-ассоциированных цервикальных опухолей, что может быть использованы для терапевтических стратегий.

В настоящее время внимание всего мира обращается на борьбу с неинфекционными заболеваниями и ближайшие цели этой борьбы – снижение на 30% преждевременной смертности от них, в том числе от РШМ. ВИЧ-инфицированные женщины, как особая популяция, подвергаются повышенному риску развития этого заболевания. Общий риск сопутствующих заболеваний будет возрастать по мере старения

ВИЧ-позитивного населения. Учитывая увеличение продолжительности жизни на фоне антиретровирусной терапии, следует тщательно изучить возможности усиления борьбы с РШМ в партнерстве с комплексным подходом к лечению ВИЧ-инфекции. Мы уже знаем, что вызывает РШМ, как его предотвратить и как его лечить, даже в условиях ограниченных ресурсов. Вакцины против ВПЧ потенциально могут предотвратить более 90% случаев РШМ, а также значительную долю рака вульвы, влагалища. В последние годы вакцинация против ВПЧ в странах с высоким уровнем дохода привела к резкому сокращению числа случаев ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний. Если все страны, несущие значительное бремя болезней, введут вакцину на национальном уровне, мы сможем защитить подавляющее большинство женщин и девочек, подвергающихся наибольшему риску. Для женщин, не достигших целевого возраста вакцинации, был достигнут прогресс в скрининге и лечении РШМ, но мы должны ускорить этот импульс, чтобы снизить заболеваемость и смертность во всем мире до очень низких показателей, обнаруженных в более богатых странах. Необходимо увеличить людские и финансовые ресурсы и направить их на программы, основанные на передовой практике и охватывающие всех женщин, включая маргинализованных или находящихся в неблагоприятном положении [56]. Стратегические инвестиции в профилактику РШМ могут не только спасти миллионы жизней в течение следующих 10 лет, но и проложить путь к более широкой борьбе со всеми видами рака [57].

Рак анального канала

Злокачественные опухоли анального канала – сравнительно редкое заболевание. Частота их составляет, по данным различных авторов, 1–6% всех злокачественных опухолей прямой кишки. Основная масса опухолей анального канала (70–80%) представлена плоскоклеточным раком. Аденокарцинома составляет 10–15%, другие опухоли – не более 3–5%. Определение гистологического типа опухоли имеет ключевое значение в выборе тактики лечения. Точная статистика заболеваемости и смертности от рака анального канала в России не проводится. Считается, что развитие рака анального канала связано с носительством ВПЧ онкогенных типов, которые определяется у 80–85% пациентов (как правило, ВПЧ 16 или ВПЧ 18 подтипы). Механизм заражения и распространения носительства вируса в популяции происходит через анальный половой контакт [58].

В последние годы отмечен рост заболеваемости анальной карциномой у людей, живущих с ВИЧ и СПИД. В этой когорте пациентов анальная карцинома встречается гораздо чаще по сравнению с ВИЧ-отрицательным населением.

Анальный рак характеризуется значительно более высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-позитивных

пациентов по сравнению с общей популяцией и в большинстве случаев индуцируется сохраняющейся инфекцией ВПЧ [59]. Распространенность ВПЧ в аногенитальном тракте широка (>60%) среди сексуально активного населения, при этом наиболее высокий процент наблюдают у ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами. Известна связь папилломовирусной инфекции и развития аноректальных раков. Так, ВПЧ обнаружен у 31,9% пациентов с опухолевыми заболеваниями аноректальной области (95% CI: 19,3–47,9), причем наименьшая частота наблюдается в Европе (14,1%, 95% CI: 4,9–34,1), а наивысшая в Южной Америке (60,8%, 95% CI: 42,7–76,4). Следует отметить, что общий риск развития рака аноректальной области у пациентов с ВПЧ-инфекцией составляет 10,04 (OR=10,04; 95% CI: 3,7–27,5) [60].

Основная цель лечения плоскоклеточного рака анального канала – добиться эффекта с помощью локо-регионального контроля и сохранения функции анального канала, и соответственно, качества жизни. Согласно Российским клиническим рекомендациям, учрежденным Минздравом России в 2017 году, комбинация химиолучевой терапии на основе 5-фторурацила и митомицина С была установлена как стандарт лечения. Дистанционная лучевая терапия проводится фотонами 6–18 МэВ по технологии 3DCRT, IMRT. Объем облучения включает в себя первичную опухоль и регионарные лимфоузлы обычным фракционированием до суммарных очаговых доз 40–44 Гр. На втором этапе проводится буст на зону исходно определявшихся очагов заболевания обычным фракционированием 6–16 Гр в зависимости от размера первичного очага. Использование IMRT при раке анального канала снижает дозы на такие критические органы как кишечник, мочевой пузырь, кожу промежности. По данным фазы II (RTOG 0529) методика IMRT ассоциируется с уменьшением токсичности. Аденокарцинома анального канала лечится по тем же схемам, что и аденокарцинома прямой кишки [61, 62].

В течение последних десятилетий на фоне применения комбинированной АРВТ есть значительный прогресс в увеличении продолжительности жизни этих пациентов. Однако, анальный рак остается серьезной проблемой для здоровья пациентов с ВИЧ. По данным M. Alfa-Walietal. (2012) за 20-летний период наблюдения за 11112 ВИЧ-положительными пациентами, у 60 (0,54%) больных был выявлен рак анального канала. 50 (83%) пациентов получали химиолучевую терапию, у 46 из них (92%) был объективный ответ; 10 (22%) впоследствии рецидивировали с или локорегиональным (70%), или метастатическим заболеванием (10%), или с обоими вариантами неблагоприятного течения (20%). Общая 5-летняя выживаемость составила 65%. Средний показатель числа лимфоцитов CD 4 до химиолучевой терапии был 289 мм³,

132 мм³ через 3 месяца после нее и до 189 мм³ через 1 год после комбинированного лечения ($p < 0,05$). Закljučают, что результаты лечения анального рака у ВИЧ (+) пациентов не отличаются от таковых ВИЧ (-) больных, однако, химиолучевая терапия способствует подавлению количества лимфоцитов CD4, что может сопутствовать более лучшим результатам [63]. Поскольку интратуморальные онкопротеины ВПЧ активируют иммунные контрольные белки, такие как PD-1, проведены первые исследования антител против PD-1. Ниволумаб применяли для пациентов с метастатической плоскоклеточной карциномой анального канала. Были продемонстрированы объективные ответы у 24% ранее неэффективно леченных пациентов с медианой выживаемости без прогрессирования 4,1 мес. Ниволумаб хорошо переносился с профилями побочных эффектов, аналогичными тем, о которых сообщалось для других солидных опухолей [64]. По данным Ott et al., 2017 год, пембролизумаб получали PD-L1-позитивные пациенты с рецидивирующей карциномой анального рака по 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания, или до неприемлемой токсичности. Среди 24 больных плоскоклеточным раком общий контроль достигнут у 58% больных (17% – частичный ответ, 41% – стабилизация) при управляемой токсичности [65].

Основные клинико-патологические факторы не всегда позволяют прогнозировать ответ на лечение. В систематическом обзоре 21 исследования определили 13 биомаркеров при раке анального канала [66]. Из них только p53 и p21 показали свою прогностическую значимость. Ряд последующих ретроспективных анализов показали важную роль выявления ВПЧ-инфекции в опухоли непосредственно или с помощью анализа суррогатного маркера гиперэкспрессии p16. Была доказана корреляционная связь высокой экспрессии p16 и наличием ВПЧ ДНК с общей выживаемостью и рецидивами заболевания. В многофакторном анализе было показано, что генотип ВПЧ 16 и p16 независимо предсказывают время до прогрессирования и общую выживаемость [67–72]. Однако, Koerber and Meulendijks не выявили независимых ассоциаций только для ВПЧ или p16, но отметили роль комбинированного влияния ВПЧ и p16 на время до прогрессирования и общую выживаемость [73, 74].

В настоящее время большое значение придается персонализации лечения и определению доз радиотерапии с учетом факторов прогноза. В Великобритании недавно стартовали клинические испытания PLATO (ISRCTN88455282), нацеленные на персонализацию доз облучения с учетом большого количества биомаркеров [75]. Эти исследования должны обеспечить идеальную платформу для анализа ряда биомаркеров и ответить на вопросы, может ли увеличенная доза радиотерапии компенсировать биологически агрессивные особенности опухоли и/или

опухоли с благоприятной биологией можно вылечить с помощью менее токсичных схем. Окончательное понимание молекулярной биологии рака анального канала, интегрированного со связанными с этим заболеванием биомаркерами и терапевтическими подходами к лечению, может привести к лучшему контролю над опухолью.

В проспективном исследовании Eritopes-HPV0 было показано значительное прогностическое влияние уровня вирусной нагрузки ВПЧ 16 методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени перед 1-й линией химиотерапии у пациентов распространенной плоскоклеточной карциномой анального канала: более низкий уровень вируса в крови до начала лечения коррелировал с лучшей безрегрессивной выживаемостью (HR=2,6, 95% CI [1,1; 5,9], $p=0,02$). Обнаружение вируса ВПЧ 16 после проведения химиотерапии в течение 5 месяцев было достоверно связано с более низкой медианой безрегрессивной выживаемости: 5,4 мес. против – медиана недостижута; HR=6,2, 95% CI [2,3; 16,3], $p < 0,001$) [76].

Однако, несмотря на определенные успехи в лечении плоскоклеточного рака анального канала, его течение характеризуется высокими показателями локо-регионарных неудач после окончания химиолучевой терапии, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов с аногенитальным ВПЧ. Spagano и соавт. (2016) предположили, что добавление цетуксимаба в химиолучевую терапию приведет к уменьшению локо-регионарных неудач лечения плоскоклеточного рака анального канала, риск которых по литературным данным составляет до 35% [77]. 45 пациентов со стадией I–III ст. плоскоклеточного рака анального канала и ВИЧ-инфекцией получали химиолучевое лечение: лучевую терапию (45–54 Гр) на первичную опухоль и региональные лимфатические узлы и 8 введений цетуксимаба (1 раз в неделю) с одновременной химиотерапией в виде двух циклов цисплатина и 5-фторурацила. 3-летний уровень локорегионарных неудач составил 20%, т.е. добавление цетуксимаба может привести к меньшему количеству локорегионарных неудач, но отмечен высокий уровень токсичности (26% – 4 степени), что указывает на продолжающуюся потребность в более эффективных и менее токсичных методах лечения. Однако, неясным остался вопрос, улучшит ли результаты лечения увеличение дозы облучения более 50 Гр у пациентов с местно-распространенным раком анального канала, получившим комбинированную терапию с достигнутым хорошим первичным ответом.

Заключение

Несмотря на то, что вирусная инфекция может быть вовлечена в патогенез онкологических заболеваний, специальные рекомендации по лечению вирус-ассоциированных опухолей (рака головы и шеи, шейки матки и анального канала) до настоящего

времени не разработаны. Существует ли необходимость этих рекомендаций? Анализ представленных литературных данных показывает, что наличие ВПЧ и ВИЧ-инфекции у больных указанных локализаций может влиять разнонаправленно на результаты стандартного химиолучевого лечения. При раке головы и шеи ВПЧ-позитивный статус, возможно, является фактором деинтенсификации химиолучевой терапии, которая допустима пока только в рамках контролируемых клинических исследований. При раке шейки матки, несмотря на тесную взаимосвязь между ВПЧ и опухолью, прогностическая значимость ВПЧ-статуса не определена и противоречива. Сочетание ВИЧ, АРВТ и ВПЧ высокого риска при раке шейки матки изучено слабо. Раннее начало АРВТ, ее длитель-

ность у ВИЧ-инфицированных больных, возможно, уменьшают частоту инвазивного рака шейки матки. Развитие рака анального канала связано с носительством ВПЧ онкогенных типов, которое определяется у 80–85% пациентов. С другой стороны, отмечен рост заболеваемости анальной карциномой у ВИЧ-инфицированных. Комбинированная АРВТ может способствовать улучшению результатов химиолучевого лечения. В то же время, ВПЧ активирует иммунные контрольные белки, и использование антител против PD-1 (ниволумаба, пембролизумаба) в монорежиме имеет определенный эффект, в связи с чем перспективны исследования по сочетанию современной иммунотерапии и химиолучевого лечения, а также таргетной терапии.

Список литературы

1. Arbyn M., de Sanjosé S., Saraiya M., Sideri M., Palefsky J., Lacey C., Gillison M., Bruni L., Ronco G., Wentzensen N., Brotherton J., Qiao Y.L., Denny L., Bornstein J., Abramowitz L., Giuliano A., Tommasino M., Monsonego J. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. – *Int J Cancer*. – 2012 Nov 1. – No. 131, Vol. 9. – P. 1969–1982.
2. Quéro L., Gobert A., Spano J.-P. Spécificités de la prise en charge par radiothérapie chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). – *Cancer Radiother.* – 2018 Oct. – No. 22, Vol. 6–7. – P. 496–501.
3. Kelly H., Weiss H.A., Benaente Y., de Sanjose S., Mayaud P.; ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. – *Lancet HIV*. – 2018 Jan. – No. 5, Vol. 1. – P. e45–e58.
4. Razzaghi H., Saraiya M., Thompson T.D., Henley S.J., Viens L., Wilson R. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. – *Cancer*. – 2018 Jan 1. – No. 124, Vol. 1. – P. 203–211.
5. Syrjanen K., Syrjanen S., Pyyrönen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. – *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. – 1982. – No. 44, Vol. 6. – P. 323–34.
6. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B., Spafford M., Westra W.H., Wu L., Zaborak M.L., Daniel R.W., Viglione M., Symer D.E., Shah K.V., Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. – *J Natl Cancer Inst*. – 2000 May 3. – No. 92, Vol. 9. – P. 709–20.
7. Kingma D.W., Allen R.A., Moore W., Caughron S.K., Melby M., Gillies E.M., Marlar R.A., Dunn S.T. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. – *Anticancer Res*. – 2010. – No. 30. – P. 5099–104.
8. National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US). – 2017 May. – Report No.: 2017–1232. – Health, United States.
9. Pytynia K.B., Dabstrom K.R., Sturgis E.M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. – *Oral Oncol*. – 2014 May. – No. 50, Vol. 5. – P. 380–6.
10. Junor E., Kerr G., Oniscu A., Campbell S., Kouzeli I., Gourley C., Cuschieri K. Benefit of chemotherapy as part of treatment for HPV DNA-positive but P16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx. – *Br. J. Cancer*. – 2012 Jan 17. – No. 106, Vol. 2. – P. 358–65.
11. Tian S., et al. Survival outcomes by HPV status in non-oropharyngeal head and neck cancers: A propensity score matched analysis of population level data. – *J Clin Oncol*. – 2018. – No. 36 (suppl. abstr 6005).
12. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D.I., Nguyen-Tân P.F., Westra W.H., Chung C.H., Jordan R.C., Lu C., Kim H., Axelrod R., Silverman C.C., Redmond K.P., Gillison M.L. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. – *N Engl J Med*. – 2010 Jul 1. – No. 363, Vol. 1. – P. 24–35.
13. Malm J.J., Fan C.J., Yin L.X., Li D.X., Koch W.M., Gourin C.G., Pitman K.T., Richmon J.D., Westra W.H., Kang H., Quon H., Eisele D.W., Fakhry C. Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. – *Cancer*. – 2017 May 15. – No. 123, Vol. 10. – P. 1768–1777.
14. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J., Garden A.S., Sturgis E.M., Dabstrom K., Lee N., Riaz N., Pei X., Koefman S.A., Adelstein D., Burkey B.B., Friborg J., Kristensen C.A., Gothelf A.B., Hoebbers F., Kremer B., Speel E.J., Bowles D.W., Raben D., Karam S.D., Yu E., Xu W. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. – *Lancet Oncol*. – 2016 Apr. – No. 17, Vol. 4. – P. 440–451.

15. Barnes L., Eveson J., Reichart P., Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Int. Agency Res. – Cancer. – 2005. – No. 85. – P. 75–81.
16. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours. – 2017, 4th Edition. – Vol. 9. – P. 133–136.
17. Lacey M.J., Anson J.R., Klussmann J.P., Wang D.H., Smith E.M., Haugen T.H., Turek L.P. 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 Feb. – No. 85, Vol. 4. – P. 1645–54.
18. Spencer C.R., Gay H.A., Haughey B.H., Nussenbaum B., Adkins D.R., Wildes T.M., DeWees T.A., Lewis J.S. Jr., Thorstad W.L. Eliminating radiotherapy to the contralateral retropharyngeal and high level II lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma is safe and improves quality of life. – Cancer. – 2014 Dec 15. – No. 120, Vol. 24. – P. 3994–4002.
19. Machiels J.P., Haddad R.I., Fayette J., Licitra L.F., Tabara M., Vermorken J.B., Clement P.M., Gauler T., Cupissol D., Grau J.J., Guigay J., Caponigro F., de Castro G. Jr., de Souza Viana L., Keilholz U., Del Campo J.M., Cong X.J., Ebrnrooth E., Coben E.E.; LUX-H&N 1 investigators. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. – Lancet Oncol. – 2015 May. – No. 16, Vol. 5. – P. 583–94.
20. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licitra L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: Retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. – Ann Oncol. – 2014 Apr. – No. 25, Vol. 4. – P. 801–7.
21. Rosenthal D.I., Harari P.M., Giralt J., Bell D., Raben D., Liu J., Schulten J., Ang K.K., Bonner J.A. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. – J Clin Oncol. – 2016 Apr 20. – No. 34, Vol. 12. – P. 1300–8.
22. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Coben R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. – N Engl J Med. – 2006 Feb 9. – No. 354, Vol. 6. – P. 567–78.
23. Mirghani H., Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? – Clin Transl Radiat Oncol. – 2017 Nov 4. – No. 8. – P. 4–11.
24. Onita B., Lester D.R.T., Iman A.A., Jergin C., Shawn I. Comparison of high-dose Cisplatin-based chemoradiotherapy and Cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma in the context of revised HPV-based staging. – Rep Pract Oncol Radiother. – 2018 Sep-Oct. – No. 23, Vol. 5. – P. 451–457.
25. Mebanna H., Kong A., Hartley A., Mistry P., Dalby M., Fulton-Lieuw T., Robinson M., Gray A., Foran B., Sen M., O'Toole L., Dyker K., AlBooz H. et al. Cetuximab versus cisplatin in patients with HPV-positive, low risk oropharyngeal cancer, receiving radical radiotherapy. – Annals of Oncology 2018 Oct. – No. 29, Suppl. 8. – P. mdy424.046.
26. Marur S., Li S., Cmelak A.J., Gillison M.L., Zhao W.J., Ferris R.L., Westra W.H.L., Gilbert J., Bauman J.E., Wagner L.J., Trevarthen D.R., Balkrishna J., Murphy B.A. et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. – J Clin Oncol. – 2017 Feb 10. – No. 35, Vol. 5. – P. 490–497.
27. Chen A.M., Felix C., Wang P.C., Hsu S., Basehart V., Garst J., Beron P., Wong D., Rosove M.H., Rao S., Melanson H., Kim E., Palmer D., Qi L., Kelly K. et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. – Lancet Oncol. – 2017 Jun. – No. 18, Vol. 6. – P. 803–811.
28. Chen A.M., Zabra T., Daly M.E., Farwell D.G., Luu Q., Gandour-Edwards R., Vaughan A.T. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus-positive head and neck cancer. – Head Neck. – 2013 Nov. – No. 35, Vol. 11. – P. 1652–6.
29. Villalbar V.M., Melotek J.M., Karrison T.G., Brisson R.J., Blair E.A., Portugal L., De Souza J.A., Ginat D.T., Stenson K.M., Langerman A. et al. Response-adapted volume de-escalation (RA VD) in locally advanced head and neck cancer. – Ann Oncol. – 2016 May. – No. 27, Vol. 5. – P. 908–13.
30. Weinstein G.S., O'Malley B.W. Jr., Magnuson J.S., Carroll W.R., Olsen K.D., Daio L., Moore E.J., Holsinger F.C. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. – Laryngoscope. – 2012 Aug. – No. 122, Vol. 8. – P. 1701–7.
31. De Almeida J.R., Genden E.M. Robotic surgery for oropharynx cancer: promise, challenges and future directions. – Curr Oncol Rep. – 2012 Apr. – No. 14, Vol. 2. – P. 148–57.
32. Siegel R.S. et al. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach. – J Clin Oncol. – 2018. – No. 36 (suppl. abstr 6004).
33. Ambrosch P., Kron M., Pradier O., Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. – Otolaryngol Head Neck Surg. – 2001 Feb. – No. 124, Vol. 2. – P. 180–7.
34. Lee N., Schoder H., Beattie B., Lanning R., Riaz N., McBride S., Katabi N., Li D., Yarusi B., Chan S., Mitrani L., Zhang Z., Pfister D.G., Sherman E. et al. Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide

Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. – *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016 Sep 1. – No. 96, Vol. 1. – P. 9–17.

35. *Hang D., Jia M., Ma H., Zhou J., Feng X., Lyu Z., Yin J., Cui H., Yin Y., Jin G.L., Hu Z., Shen H., Zhang K., Li N., Dai M.* Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. – *BMC Infect Dis.* – 2017 Jun 5. – No. 17, Vol. 1. – P. 391.

36. *Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al.* Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. – *Vaccine.* – 2013 Dec 31. – No. 31, Suppl. 7. – P. H46–58.

37. *Wang S., Wei H., Wang N., Zhang S., Zhang Y., Ruan Q., Jiang W., Xiao Q. et al.* The prevalence and role of human papillomavirus in primary cervical screening in the northeast of China. – *BMC Cancer.* – 2012 May 1. – No. 12. – P. 160.

38. *Kabla S., Kochbati L., Maalej M., Oueslati R.* Situation of HPV16 E2 gene status during radiotherapy treatment of cervical carcinoma. – *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – No. 15, Vol. 6. – P. 2869–73.

39. *Mabantsbetty U., Teni T., Naga P., Hotwani C., Umesh S., Kannan S., Hande V., Pawar S., Engineer R., Chopra S., Deodhar K. et al.* Impact of HPV 16/18 infection on clinical outcomes in locally advanced cervical cancers treated with radical radio (chemo) therapy – A prospective observational study. – *Gynecol Oncol.* – 2018 Feb. – No. 148, Vol. 2. – P. 299–304.

40. *Chong G.O., Lee Y.H., Han H.S. et al.* Prognostic value of pre-treatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. – *Gynecol Oncol.* – 2018 Jan. – No. 148, Vol. 1. – P. 97–102.

41. *Moreno-Acosta P., Vallard A., Molano M., Huertas A., Gamboa Ó., Cotes M., Romero-Rojas A., Rancoule C., Magné N.* HPV-16 variants' impact on uterine cervical cancer response to radiotherapy: A descriptive pilot study. – *Cancer Radiother.* – 2017 Apr. – No. 21, Vol. 2. – P. 104–108.

42. *Banister C.E., Liu C., Pirisi L., Creek K.E., Buckhaults P.J.* Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. – *Oncotarget.* – 2017 Feb 21. – No. 8, Vol. 8. – P. 13375–13386.

43. *Henry M.J., Stanley M.W., Cruikshank S., Carson L.* Association of human immunodeficiency virus-induced immunosuppression with human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. – *Am J Obstet Gynecol.* – 1989 Feb. – No. 160, Vol. 2. – P. 352–3.

44. *Dryden-Peterson S., Bvochora-Nsingo M., Suneja G., Efstathiou J.A., Grover S., Chiyapo S., Ramogola-Masire D., Kebabonye-Pusoentsi M., Clayton R., Mapes A.C., Tapela N., Asmelash A. et al.* HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. – *J Clin Oncol.* – 2016 Nov 1. – No. 34, Vol. 31. – P. 3749–3757.

45. *Chaturvedi A.K., Madeleine M.M., Biggar R.J., Engels E.A.* Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. – *J. Natl. Cancer Inst.* – 19 Aug 2009. – No. 101, Vol. 16. – P. 1120–1130.

46. *Moscicki A.B., Ellenberg J.H., Farbat S., Xu J.* Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. – *J Infect Dis.* – 2004 Jul 1. – No. 190, Vol. 1. – P. 37–45.

47. *Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M.* Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. – *Lancet.* – 7 Jul 2007. – No. 370, Vol. 9581. – P. 59–67.

48. *Lobse N., Obel N.* Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. – *Ann Intern Med.* – 2016 Nov 15. – No. 165, Vol. 10. – P. 749–750.

49. *Sironi S., Buda A., Picchio M., Perego P., Moreni R., Pellegrino A., Colombo M., Mangioni C., Messa C., Fazio F.* Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. – *Radiology.* – 2006 Jan. – No. 238, Vol. 1. – P. 272–9.

50. *Vendrell I., Ferreira A.R., Abrunbosa-Branquinbo A.N., Semedo P.M., Pulido C.F., Jorge M., Pina M.F., Pinto C., Costa L.* Chemoradiotherapy completion and neutropenia risk in HIV patients with cervical cancer. – *Medicine (Baltimore).* – 2018 Jul. – No. 97, Vol. 30. – P. e11592.

51. *Mdletshe S., Munkupa H., Lishimpi K.* Acute toxicity in cervical cancer HIV-positive vs. HIV-negative patients treated by radical chemo-radiation in Zambia. – *Southern African Journal of Gynaecological Oncology.* – 2016. – No. 8, Vol. 2. – P. 37–41.

52. *Ferreira M.P., Cogbill A.E., Chaves C.B., Bergmann A., Thuler L.C., Soares E.A., Pfeiffer R.M., Engels E.A., Soares M.A.* Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. – *AIDS.* – 2017 Feb 20. – No. 31, Vol. 4. – P. 523–531.

53. *Sato N., Saga Y., Uchibori R., Tsukahara T., Urabe M., Kume A., Fujiwara H., Suzuki M., Ozawa K., Mizukami H.* Eradication of cervical cancer in vivo by an AAV vector that encodes shRNA targeting human papillomavirus type 16 E6/E7. – *Int J Oncol.* – 2018 Mar. – No. 52, Vol. 3. – P. 687–696.

54. *Hancock G., Hellner K., Dorrell L.* Therapeutic HPV vaccines. – *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018 Feb. – No. 47. – P. 59–72.

55. *Jung H.S., Rajasekaran N., Ju W., Shin Y.K.* Human Papillomavirus: Current and Future RNAi Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. – *J Clin Med.* – 2015 May 21. – No. 4, Vol. 5. – P. 1126–55.

56. *Aranda S., Berkley S., Cowal S., Dybul M., Evans T., Iversen K., Moeti M., Osotimehin B., Peterson S., Piot P., Purandare C.N., Sidibé M., Trimble T., Tsu V.* Ending cervical cancer: A call to action. – *Int J Gynaecol Obstet.* – 2017 Jul. – No. 138, Suppl. 1. – P. 4–6.

57. *Tsu V.D., Ginsburg O.* The investment case for cervical cancer elimination. – *Int J Gynaecol Obstet.* – 2017 Jul. – No. 138, Suppl. 1. – P. 69–73.

58. Hoots B.E., Palefsky J.M., Pimenta J.M., Smith J.S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. – *Int J Cancer*. – 2009 May 15. – No. 124, Vol. 10. – P. 2375–83.
59. Gervaz P., Hirschel B., Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. – *Br J Surg* 2006 May. – No. 93, Vol. 5. – P. 531–538.
60. Damin D.C., Ziegelmann P.K., Damin A.P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. – *Colorectal Dis*. – 2013 Aug. – No. 15, Vol. 8. – P. e420–8.
61. Kachnic L.A., Tsai H.K., Coen J.J., et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. – *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – No. 82. – P. 153–8.
62. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J., Goodyear M.D., Willins J., Esthappan J., Haddock M.G. et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. – *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2013 May 1. – No. 86, Vol. 1. – P. 27–33.
63. Alfa-Wali M., Allen-Mersb T., Antoniou A., Tait D., Newsom-Davis T., Gazzard B., Nelson M., Bower M. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Annals of Oncology*. – 2012. – No. 23. – P. 141–147.
64. Morris V.K., Salem M.E., Nimeiri H., Iqbal S., Singh P., Ciombor K., Polite B., Deming D., Chan E., Wade J.L., Xiao L., Bekaii-Saab T., Vence L. et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. – *Lancet Oncol*. – 2017 Apr. – No. 18, Vol. 4. – P. 446–453.
65. Ott P.A., Piba-Paul S.A., Munster P., Pishvaian M.J., van Brummelen E.M.J., Cohen R.B., Gomez-Roca C. et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology*. – 2017. – No. 28. – P. 1036–1041.
66. Lampejo T., Kavanagh D., Clark J., Goldin R., Osborn M., Ziprin P., Cleator S. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. – *Br J Cancer*. – 2010 Dec 7. – No. 103, Vol. 12. – P. 1858–69.
67. Gilbert D.C., Serup-Hansen E., Linnemann D., Høgdall E., Bailey C., Summers J., Havsteen H., Thomas G.J. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. – *Br J Cancer*. – 2016 Jan 19. – No. 114, Vol. 2. – P. 134–7.
68. Ravenda P.S., Magni E., Botteri E., Manzotti M., Barberis M., Vacirca D. et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. – *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2014 Nov. – No. 74, Vol. 5. – P. 1033–8.
69. Serup-Hansen E., Linnemann D., Skovrider-Ruminski W., Høgdall E., Geertsen P.F., Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. – *J Clin Oncol*. – 2014 Jun 10. – No. 32, Vol. 17. – P. 1812–7.
70. Baricvic I., He X., Chakrabarty B., Oliver A.W., Bailey C., Summers J., Hampson L., Hampson I., Gilbert D.C., Renehan A.G. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. – *Eur J Cancer*. – 2015 Apr. – No. 51, Vol. 6. – P. 776–85.
71. Mai S., Welzel G., Ottstadt M., Lohr F., Severa S., Prigge E.S., Wentzensen N., Trunk M.J., Wenz F., von Knebel-Doeberitz M., Reuschenbach M. Prognostic relevance of HPV Infection and p16 overexpression in squamous cell anal cancer. – *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2015 Nov 15. – No. 93, Vol. 4. – P. 819–27.
72. Rodel F., Wieland U., Fraunholz I., Kitz J., Rave-Fränk M., Wolff H.A., Weiss C. et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. – *Int J Cancer*. – 2015 Jan 15. – No. 136, Vol. 2. – P. 278–88.
73. Koerber S.A., Schoneweg C., Slynko A., Krug D., Haefner M.F., Herfarth K., Debus J., Sterzing F., von Knebel-Doeberitz M., Prigge E.S., Reuschenbach M. Influence of human papillomavirus and p16 (INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. – *Radiother Oncol*. – 2014 Dec. – No. 113, Vol. 3. – P. 331–6.
74. Meulendijks D., Tomasoa N.B., Dewit L., Smits P.H., Bakker R., van Velthuysen M.L., Rosenberg E.H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. – *Br J Cancer*. – 2015 Apr 14. – No. 112, Vol. 8. – P. 1358–66.
75. Sebag-Montefiore D., Adams R., Bell S., Berkman L., Gilbert D.C., Glynne-Jones R., Gob V., Gregory W., Harrison M. et al. The development of an umbrella trial (PLATO) to address radiotherapy dose questions in the loco-regional management of squamous cell carcinoma of the anus. – *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2016. – No. 96. – P. E164–E165.
76. Bernard-Tessier A., Jeannot E., Guenat D., Michel M., Proudhon C., Vincent-Salomon A., Bièche I., Pierra J.-Y. et al. HPV circulating tumor DNA as predictive biomarker of sustained response to chemotherapy in advanced anal carcinoma. – *Annals of Oncology*. – 2018 Oct 1. – No. 29, Suppl. 8. – P. mdy269.092.
77. Sparano J.A., Lee J.Y., Palefsky J., Henry D.H., Wachsmann W.L., Rajdev L., Aboulafia D., Ratner L., Fitzgerald T.J., Kachnic L., Mitsuyasu R. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. – *J Clin Oncol*. – 2017 Mar. – No. 35, Vol. 7. – P. 727–733.

References

1. Arbyn M., de Sanjosé S., Saraiya M., Sideri M., Palefsky J., Lacey C., Gillison M., Bruni L., Ronco G., Wentzensen N., Brotherton J., Qiao Y.L., Denny L., Bornstein J., Abramowitz L., Giuliano A., Tommasino M., Monsonego J. EUROGIN 2011

roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*. 2012 Nov 1; 131(9): 1969-1982. doi: 10.1002/ijc.27650. PMID: 22623137.

2. Quéro L., Gobert A., Spano J.-P. Spécificités de la prise en charge par radiothérapie chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Cancer Radiother*. 2018 Oct; 22(6-7): 496-501. doi: 10.1016/j.canrad.2018.06.007. PMID: 30087055.

3. Kelly H., Weiss H.A., Benavente Y., de Sanjose S., Mayaud P.; ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 Jan; 5(1): e45-e58. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30149-2. PMID: 29107561.

4. Razzaghi H., Saraiya M., Thompson T.D., Henley S.J., Viens L., Wilson R. Five-year relative survival for human papillomavirus-associated cancer sites. *Cancer*. 2018 Jan 1; 124(1): 203-211. doi: 10.1002/cncr.30947. PMID: 29105738.

5. Syrjanen K., Syrjanen S., Pyrhonen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1982; 44(6): 323-34. doi: 10.1159/000275612. PMID: 6292810.

6. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B., Spafford M., Westra W.H., Wu L., Zaborak M.L., Daniel R.W., Viglione M., Symer D.E., Shab K.V., Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3; 92(9): 709-20. PMID: 10793107.

7. Kingma D.W., Allen R.A., Moore W., Caugbron S.K., Melby M., Gillies E.M., Marlar R.A., Dunn S.T. HPV genotype distribution in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using seven in vitro amplification assays. *Anticancer Res* 2010; 30: 5099-104.

8. National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2017 May. Report No.: 2017-1232. Health, United States. PMID: 28910066.

9. Pytynia K.B., Dahlstrom K.R., Sturgis E.M. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014 May; 50(5): 380-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019. PMID: 24461628.

10. Junor E., Kerr G., Oniscu A., Campbell S., Kouzeli I., Gourley C., Cuschieri K. Benefit of chemotherapy as part of treatment for HPV DNA-positive but P16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Br. J. Cancer*. 2012 Jan 17; 106(2): 358-65. doi: 10.1038/bjc.2011.542. PMID: 22146523.

11. Tian S., et al. Survival outcomes by HPV status in non-oropharyngeal head and neck cancers: A propensity score matched analysis of population level data. *J Clin Oncol*. 36, 2018 (suppl; abstr 6005).

12. Ang K.K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D.I., Nguyen-Tân P.F., Westra W.H., Chung C.H., Jordan R.C., Lu C., Kim H., Axelrod R., Silverman C.C., Redmond K.P., Gillison M.L. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1; 363(1): 24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217. PMID: 20530316.

13. Malm J.J., Fan C.J., Yin L.X., Li D.X., Koch W.M., Gourin C.G., Pitman K.T., Richmon J.D., Westra W.H., Kang H., Quon H., Eisele D.W., Fakhry C. Evaluation of proposed staging systems for human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017 May 15; 123(10): 1768-1777. doi: 10.1002/cncr.30512. PMID: 28055120.

14. O'Sullivan B., Huang S.H., Su J., Garden A.S., Sturgis E.M., Dahlstrom K., Lee N., Riaz N., Pei X., Koyfman S.A., Adelstein D., Burkey B.B., Friberg J., Kristensen C.A., Gotlib A.B., Hoebbers F., Kremer B., Speel E.J., Bowles D.W., Raben D., Karam S.D., Yu E., Xu W. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr; 17(4): 440-451. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4. PMID: 26936027.

15. Barnes L., Eveson J., Reichart P., Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. *Int. Agency Res. Cancer*. 2005; 85: 75-81.

16. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 2017, 4th Edition, Vol. 9: 133-136.

17. Lacey M.J., Anson J.R., Klussmann J.P., Wang D.H., Smith E.M., Haugen T.H., Turek L.P. 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 Feb; 85(4): 1645-54. doi: 10.1128/JVI.02093-10. PMID: 21123375.

18. Spencer C.R., Gay H.A., Haughey B.H., Nussenbaum B., Adkins D.R., Wildes T.M., DeWees T.A., Lewis J.S. Jr., Thorstad W.L. Eliminating radiotherapy to the contralateral retropharyngeal and high level II lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma is safe and improves quality of life. *Cancer*. 2014 Dec 15; 120(24): 3994-4002. doi: 10.1002/cncr.28938. PMID: 25143048.

19. Machiels J.P., Haddad R.I., Fayette J., Licitra L.F., Tabara M., Vermorken J.B., Clement P.M., Gauler T., Cupissol D., Grau J.J., Guigay J., Caponigro F., de Castro G. Jr., de Souza Viana L., Keilholz U., Del Campo J.M., Cong X.J., Ebrnrooth E., Cohen E.E.; LUX-H&N 1 investigators. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May; 16(5): 583-94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70124-5. PMID: 25892145.

20. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R., Peyrade F., Beier F., de Blas B., Celik I., Licitra L. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: Retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol*. 2014 Apr; 25(4): 801-7. doi: 10.1093/annonc/mdt574. PMID: 24577117.

21. Rosenthal D.I., Harari P.M., Giralt J., Bell D., Raben D., Liu J., Schulten J., Ang K.K., Bonner J.A. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 20; 34(12): 1300-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5970. PMID: 26712222.
22. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9; 354(6): 567-78. PMID: 16467544.
23. Mirghani H., Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017 Nov 4; 8: 4-11. doi: 10.1016/j.ctro.2017.10.005. PMID: 29594236.
24. Onita B., Lester D.R.T., Iman A.A., Jergin C., Shawn I. Comparison of high-dose Cisplatin-based chemoradiotherapy and Cetuximab-based bioradiotherapy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma in the context of revised HPV-based staging. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018 Sep-Oct; 23(5): 451-457. doi: 10.1016/j.rpor.2018.08.007. PMID: 30210266.
25. Mebama H., Kong A., Hartley A., Mistry P., Dalby M., Fulton-Lieuw T., Robinson M., Gray A., Foran B., Sen M., O'Toole L., Dyker K., AlBooz H. et al. Cetuximab versus cisplatin in patients with HPV-positive, low risk oropharyngeal cancer, receiving radical radiotherapy. *Annals of Oncology* 2018 Oct; 29(suppl_8), mdy424.046. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.046>.
26. Marur S., Li S., Cmelak A.J., Gillison M.L., Zhao W.J., Ferris R.L., Westra W.H.L., Gilbert J., Bauman J.E., Wagner L.I., Trevarthen D.R., Balkrishna J., Murphy B.A. et al. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10; 35(5): 490-497. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300. PMID: 28029303.
27. Chen A.M., Felix C., Wang P.C., Hsu S., Basehart V., Garst J., Beron P., Wong D., Rosove M.H., Rao S., Melanson H., Kim E., Palmer D., Qi L., Kelly K. et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Jun; 18(6): 803-811. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30246-2. PMID: 28434660.
28. Chen A.M., Zabra T., Daly M.E., Farwell D.G., Luu Q., Gandour-Edwards R., Vaughan A.T. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus-positive head and neck cancer. *Head Neck*. 2013 Nov; 35(11): 1652-6. doi: 10.1002/hed.23209. PMID: 23335285.
29. Villafior V.M., Melotek J.M., Karrison T.G., Brisson R.J., Blair E.A., Portugal L., De Souza J.A., Ginat D.T., Stenson K.M., Langerman A. et al. Response-adapted volume de-escalation (RA VD) in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2016 May; 27(5): 908-13. doi: 10.1093/annonc/mdw051. PMID: 26884588.
30. Weinstein G.S., O'Malley B.W. Jr., Magnuson J.S., Carroll W.R., Olsen K.D., Daio L., Moore E.J., Holsinger F.C. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope*. 2012 Aug; 122(8): 1701-7. doi: 10.1002/lary.23294. PMID: 22752997.
31. De Almeida J.R., Genden E.M. Robotic surgery for oropharynx cancer: promise, challenges and future directions. *Curr Oncol Rep*. 2012 Apr; 14(2): 148-57. doi: 10.1007/s11912-012-0219-y. PMID: 22311683.
32. Siegel R.S. et al. Phase II study: Induction chemotherapy and transoral surgery as definitive treatment (Tx) for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): A novel approach. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 6004).
33. Ambrosch P., Kron M., Pradier O., Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Feb; 124(2): 180-7. PMID: 11226954.
34. Lee N., Schoder H., Beattie B., Lanning R., Riaz N., McBride S., Katabi N., Li D., Yarusi B., Chan S., Mitrani L., Zhang Z., Pfister D.G., Sherman E. et al. Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Sep 1; 96(1): 9-17. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.04.027. PMID: 27511842.
35. Hang D., Jia M., Ma H., Zhou J., Feng X., Lyu Z., Yin J., Cui H., Yin Y., Jin G.L., Hu Z., Shen H., Zhang K., Li N., Dai M. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun 5; 17(1): 391. doi: 10.1186/s12879-017-2465-y. PMID: 28583086.
36. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine*. 2013 Dec 31; 31 Suppl 7: H46-58.
37. Wang S., Wei H., Wang N., Zhang S., Zhang Y., Ruan Q., Jiang W., Xiao Q. et al. The prevalence and role of human papillomavirus in primary cervical screening in the northeast of China. *BMC Cancer*. 2012 May 1; 12: 160. doi: 10.1186/1471-2407-12-160. PMID: 22548873.
38. Kabla S., Kochbati L., Maalej M., Oueslati R. Situation of HPV16 E2 gene status during radiotherapy treatment of cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(6): 2869-73. PMID: 24761916.
39. Mabantsbety U., Teni T., Naga P., Hotwani C., Umesh S., Kannan S., Hande V., Pawar S., Engineer R., Chopra S., Deodhar K. et al. Impact of HPV 16/18 infection on clinical outcomes in locally advanced cervical cancers treated

with radical radio (chemo) therapy – A prospective observational study. *Gynecol Oncol.* 2018 Feb; 148(2): 299-304. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.034. PMID: 29203175.

40. Chong G.O., Lee Y.H., Han H.S. et al. Prognostic value of pre-treatment human papilloma virus DNA status in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan; 148(1): 97-102. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.003. PMID: 29153540.

41. Moreno-Acosta P., Vallard A., Molano M., Huertas A., Gamboa O., Cotes M., Romero-Rojas A., Rancoule C., Magné N. HPV-16 variants' impact on uterine cervical cancer response to radiotherapy: A descriptive pilot study. *Cancer Radiother.* 2017 Apr; 21(2): 104-108. doi: 10.1016/j.canrad.2016.09.018. PMID: 28325620.

42. Banister C.E., Liu C., Pirisi L., Creek K.E., Buckbaults P.J. Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. *Oncotarget.* 2017 Feb 21; 8(8): 13375-13386. doi: 10.18632/oncotarget.14533. PMID: 28077784.

43. Henry M.J., Stanley M.W., Cruikshank S., Carson L. Association of human immunodeficiency virus-induced immunosuppression with human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Feb; 160(2): 352-3. PMID: 2537013.

44. Dryden-Peterson S., Bvochora-Nsingo M., Suneja G., Efstathiou J.A., Grover S., Chiyapo S., Ramogola-Masire D., Kebabonye-Pusoentsi M., Clayman R., Mapes A.C., Tapela N., Asmelash A. et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1; 34(31): 3749-3757. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9613. PMID: 27573661.

45. Chaturvedi A.K., Madeleine M.M., Biggar R.J., Engels E.A. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J. Natl. Cancer Inst.* 19 Aug 2009; 101(16): 1120-1130. PMID: 19648510.

46. Moscicki A.B., Ellenberg J.H., Farbat S., Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004 Jul 1; 190(1): 37-45. PMID: 15195241.

47. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 7 Jul 2007; 370(9581): 59-67. PMID: 17617273.

48. Lobse N., Obel N. Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. *Ann Intern Med.* 2016 Nov 15; 165(10): 749-750. doi: 10.7326/L16-0091. PMID: 27842400.

49. Sironi S., Buda A., Picchio M., Perego P., Moreni R., Pellegrino A., Colombo M., Mangioni C., Messa C., Fazio F. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/ CT. *Radiology.* 2006 Jan; 238(1): 272-9. doi: 10.1148/radiol.2381041799. PMID: 16304090.

50. Vendrell L., Ferreira A.R., Abrunbosa-Branquinho A.N., Semedo P.M., Pulido C.F., Jorge M., Pina M.F., Pinto C., Costa L. Chemoradiotherapy completion and neutropenia risk in HIV patients with cervical cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul; 97(30): e11592. doi: 10.1097/MD.00000000000011592. PMID: 30045290.

51. Mdletsbe S., Munkupa H., Lishimpi K. Acute toxicity in cervical cancer HIV-positive vs. HIV-negative patients treated by radical chemo-radiation in Zambia. *Southern African Journal of Gynaecological Oncology.* 2016; 8(2): 37-41.

52. Ferreira M.P., Coghill A.E., Chaves C.B., Bergmann A., Thuler L.C., Soares E.A., Pfeiffer R.M., Engels E.A., Soares M.A. Outcomes of cervical cancer among HIV-infected and HIV-uninfected women treated at the Brazilian National Institute of Cancer. *AIDS.* 2017 Feb 20; 31(4): 523-531. doi: 10.1097/QAD.0000000000001367. PMID: 28060014.

53. Sato N., Saga Y., Uchibori R., Tsukabara T., Urabe M., Kume A., Fujiwara H., Suzuki M., Ozawa K., Mizukami H. Eradication of cervical cancer in vivo by an AAV vector that encodes shRNA targeting human papillomavirus type 16 E6/E7. *Int J Oncol.* 2018 Mar; 52(3): 687-696. doi: 10.3892/ijo.2018.4245. PMID: 29344635.

54. Hancock G., Hellner K., Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Feb; 47: 59-72. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008. PMID: 29108943.

55. Jung H.S., Rajasekaran N., Ju W., Shin Y.K. Human Papillomavirus: Current and Future RNAi Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. *J Clin Med.* 2015 May 21; 4(5): 1126-55. doi: 10.3390/jcm4051126. PMID: 26239469.

56. Aranda S., Berkley S., Cowal S., Dybul M., Evans T., Iversen K., Moeti M., Osotimehin B., Peterson S., Piot P., Purandare C.N., Sidibé M., Trimble T., Tsu V. Ending cervical cancer: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul; 138 Suppl 1: 4-6. doi: 10.1002/ijgo.12182. PMID: 28691327.

57. Tsu V.D., Ginsburg O. The investment case for cervical cancer elimination. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul; 138 Suppl 1: 69-73. doi: 10.1002/ijgo.12193. PMID: 28691328.

58. Hoots B.E., Palefsky J.M., Pimenta J.M., Smith J.S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009 May 15; 124(10): 2375-83. doi: 10.1002/ijc.24215. PMID: 19189402.

59. Gervaz P., Hirschel B., Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg* 2006 May; 93(5): 531-538. doi: 10.1002/bjs.5376. PMID: 16607677.

60. Damin D.C., Ziegelmann P.K., Damin A.P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013 Aug; 15(8): e420-8. doi: 10.1111/codi.12257. PMID: 23895733.

61. Kachnic L.A., Tsai H.K., Coen J.J., et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:153-8.

62. Kachnic L.A., Winter K., Myerson R.J., Goodyear M.D., Willins J., Esthappan J., Haddock M.G. et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 May 1; 86(1): 27-33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.023. PMID: 23154075.

63. Alfa-Wali M., Allen-Mersh T., Antoniou A., Tait D., Newsom-Davis T., Gazzard B., Nelson M., Bower M. Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Annals of Oncology* 23: 141-147, 2012. doi: 10.1093/annonc/mdr050.

64. Morris V.K., Salem M.E., Nimeiri H., Iqbal S., Singh P., Ciombor K., Polite B., Deming D., Chan E., Wade J.L., Xiao L., Bekaii-Saab T., Vence L. et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Apr; 18(4): 446-453. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
65. Ott P.A., Piba-Paul S.A., Munster P., Pisbaivan M.J., van Brummelen E.M.J., Coben R.B., Gomez-Roca C. et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology* 28: 1036-1041, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx029.
66. Lampejo T., Kavanagh D., Clark J., Goldin R., Osborn M., Ziprin P., Cleator S. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Br J Cancer.* 2010 Dec 7; 103(12): 1858-69. doi: 10.1038/sj.bjc.6605984. PMID: 21063399.
67. Gilbert D.C., Serup-Hansen E., Linnemann D., Høgdall E., Bailey C., Summers J., Havsteen H., Thomas G.J. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. *Br J Cancer.* 2016 Jan 19; 114(2): 134-7. doi: 10.1038/bjc.2015.448. PMID: 26730577.
68. Ravenda P.S., Magni E., Botteri E., Manzotti M., Barberis M., Vacirca D. et al. Prognostic value of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Nov; 74(5): 1033-8. doi: 10.1007/s00280-014-2582-x. PMID: 25209946.
69. Serup-Hansen E., Linnemann D., Skovrider-Ruminski W., Høgdall E., Geertsens P.F., Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol.* 2014 Jun 10; 32(17): 1812-7. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3464. PMID: 24821878.
70. Baricevic I., He X., Chakrabarty B., Oliver A.W., Bailey C., Summers J., Hampson L., Hampson I., Gilbert D.C., Renehan A.G. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer.* 2015 Apr; 51(6): 776-85. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.058. PMID: 25702585.
71. Mai S., Welzel G., Ottstadt M., Lohr F., Severa S., Prigge E.S., Wentzensen N., Trunk M.J., Wenz F., von Knebel-Doeberitz M., Reuschenbach M. Prognostic relevance of HPV Infection and p16 overexpression in squamous cell anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Nov 15; 93(4): 819-27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.004. PMID: 26530750.
72. Rodel F., Wieland U., Fraunholz I., Kitz J., Rave-Fränk M., Wolff H.A., Weiss C. et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer.* 2015 Jan 15; 136(2): 278-88. doi: 10.1002/ijc.28979. PMID: 24839133.
73. Koerber S.A., Schoneweg C., Slynko A., Krug D., Haefner M.F., Herfarth K., Debus J., Sterzing F., von Knebel-Doeberitz M., Prigge E.S., Reuschenbach M. Influence of human papillomavirus and p16 (INK4a) on treatment outcome of patients with anal cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Dec; 113(3): 331-6. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.013. PMID: 25465729.
74. Meulendijks D., Tomaso N.B., Dewit L., Smits P.H., Bakker R., van Velthuisen M.L., Rosenberg E.H., Beijnen J.H., Schellens J.H., Cats A. HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14; 112(8): 1358-66. doi: 10.1038/bjc.2015.20. PMID: 25871546.
75. Sebag-Montefiore D., Adams R., Bell S., Berkman L., Gilbert D.C., Glynne-Jones R., Goh V., Gregory W., Harrison M. et al. The development of an umbrella trial (PLATO) to address radiotherapy dose questions in the loco-regional management of squamous cell carcinoma of the anus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96: E164-E165.
76. Bernard-Tessier A., Jeannot E., Guenat D., Michel M., Proudbon C., Vincent-Salomon A., Bièche I., Pierga J.-Y. et al. HPV circulating tumor DNA as predictive biomarker of sustained response to chemotherapy in advanced anal carcinoma. *Annals of Oncology.* 2018 Oct 1; 29, suppl 8: mdy269.092. doi: 10.1093/annonc/mdy269.092.
77. Sparano J.A., Lee J.Y., Palefsky J., Henry D.H., Wachsmann W.L., Rajdev L., Aboulafia D., Ratner L., Fitzgerald T.J., Kachnic L., Mitsuyasu R. Cetuximab Plus Chemoradiotherapy for HIV-Associated Anal Carcinoma: A Phase II AIDS Malignancy Consortium Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Mar; 35(7): 727-733. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1642. PMID: 27937092.