

*М.И. Пахарукова<sup>1,2</sup>, Б.Г. Юшков<sup>1</sup>, Е.А. Кузнецова<sup>2</sup>*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ ВУЛЬВЫ В СРАВНЕНИИ С КАРЦИНОМОЙ ШЕЙКИ МАТКИ И ГРУППАМИ ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОК: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель исследования* – определить частоту выявления ВПЧ, доминантные типы, вирусную нагрузку и частоту полиинфекции при плоскоклеточном раке вульвы в сравнении с карциномой шейки матки и группами здоровых пациенток. *Материалы и методы.* В исследование ретроспективно включены 74 пациентки с впервые выявленной карциномой вульвы. Проводилось иммуногистохимическое определение антигена p16 и p53. Группа обследуемых с верифицированной карциномой шейки матки составила 32 пациентки. Группы здоровых пациенток без гинекологической патологии составили 59 (материал, полученный с шейки матки) и 55 человек (материал, полученный с вульвы). Типирование ВПЧ ВКР проводили методом ПЦР-realtime (АмплиСенсÒ ВПЧ ВКР генотип-FL). *Результаты.* Установлено, что наиболее широкий спектр генотипов ВПЧ обнаружен у пациенток с карциномой шейки матки. Преобладающим генотипом при ВПЧ-ассоциированной карциноме вульвы является 16 генотип (90,5 %). Ведущими генотипами в группе обследуемых с карциномой шейки матки были 16 (56,2%), 18 (18,8%), 45 (12,5 %) и 31 (9,4 %). Значения вирусной нагрузки были выше в группах карцином по сравнению с группами здоровых пациенток.

**Ключевые слова:** плоскоклеточная карцинома вульвы, карцинома шейки матки, вирус папилломы человека

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Пахарукова Мария Игоревна

Pakharukovami@gmail.com

Дата поступления 27.07.2023

Образец цитирования:

Пахарукова М.И., Юшков Б.Г., Кузнецова Е.А. Распространенность вируса папилломы человека при плоскоклеточной карциноме вульвы в сравнении с карциномой шейки матки и группами здоровых пациенток. Результаты ретроспективного исследования [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 4, с. 167–175, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-167-175

### Введение

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) — это группа чрезвычайно распространенных и генетически разнородных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [1-3]. Было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ, из их числа более 30 генотипов могут инфицировать эпителий урогенитального тракта [4]. Считается, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным этиологическим фактором канцерогенеза шейки матки [5, 6]. В то же время его роль в патогенезе плоскоклеточной карциномы вульвы (ПКВ) менее изучена ввиду её редкой встречаемости. Более того, в последнее десятилетие утверждается, что ПКВ являются преимущественно ВПЧ-независимыми [7, 8]. В результате эпидемиологических исследований по-

казано, что распространенность генотипов ВПЧ различается между географическими регионами [9-11]. Однако не изученным остается вопрос сравнения спектра генотипов ВПЧ, вызывающих ВПЧ-ассоциированные карциномы шейки матки и вульвы.

### **Цель исследования**

Определить частоту выявления ВПЧ, доминантные типы, вирусную нагрузку и частоту полиинфекции при плоскоклеточном раке вульвы в сравнении с карциномой шейки матки и группами здоровых пациенток

### **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный одноцентровой анализ, лабораторные исследования проведены на базе ГАУЗ СО «КДЦ». Включены 74 пациентки, обследованные в ГАУЗ СО СООД в период с 2016 по 2021 год с впервые выявленной ПКВ. Возраст обследуемых составил  $71 \pm 12$  год (95% ДИ 68-74). Критерии включения: впервые выявленный плоскоклеточный рак вульвы, наличие гистологических блоков, достаточное количество материала. Материалом служили парафиновые блоки с биопсийным или операционным материалом. Проводилось иммуногистохимическое исследование: качественное определение антигена p16INK4a выполнялось с помощью набора реагентов CINtec® Histology (клон Е6Н4). Процедура окрашивания выполнялась вручную. Окрашивание считалось положительным только в случаях с сильной диффузной и постоянной ядерной или цитоплазматической экспрессией (блочное окрашивание, p16+); очаговая и слабая диффузная экспрессия считалась отрицательной (гетерогенное окрашивание, p16-). Качественное определение антигена p53 выполнялось с помощью набора реагентов Cell Marque (клон DO-7). Процедура окрашивания выполнялась вручную. Экспрессия p53 считалась дикого типа (p53wt) при разбросанном или средне-эпителиальном паттернах. При базальном, базально-парабазальном, нулевом или цитоплазматическом паттернах экспрессия p53 считалась мутантного типа (p53mut).

В группы сравнения ретроспективно включены пациенты, обследованные в ГАУЗ СО «КДЦ» в период с 2016 по 2022 год: 32 пациентки с верифицированной карциномой шейки матки, (возраст 46 лет Q1 – Q3 39-58). Критерии включения в исследование: впервые выявленная карцинома шейки матки, верифицированная гистологически; наличие результатов цитологического метода с данными ПЦР-исследования. Группы здоровых пациенток, без гинекологической патологии составили 59 человек (материал, полученный с шейки матки, возраст 36 лет Q1 – Q3 30-45) и 55 человек (материал, полученный с вульвы, возраст 67 лет Q1 – Q3 60-76.). Критерии включения в исследование: отсутствие гинекологической онкопатологии в анамнезе; наличие результатов цитологического метода с данными ПЦР-исследования; наличие достаточного количества клеточного материала для ПЦР-исследования в случае отсутствия результатов тестирования на ВПЧ. Типирование ВПЧ ВКР проводили методом ПЦР-realtime с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL», предназначенного для выявления и дифференциации 14 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ 6 и 11 генотипов использовался набор «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL». Выделение ДНК ВПЧ осуществляли из: гистологического материала (для карциномы вульвы) с предварительной обработкой для депарафинизации (с помощью ксилола и в последующем этанола); материала, полученного методом традиционной (группа контроля, соскобы с вульвы) и жидкостной цитологии (группа пациенток с карциномой шейки матки и здоровые пациентки). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ УГМУ, протокол №4 от 26.05.23

### **Результаты**

Анализ полученных данных позволил установить — частота встречаемости ВПЧ-ассоциированной ПКВ составляет 28,4% (n=21). Распространённость ДНК ВПЧ среди всех обследованных нами пациенток с ПКВ составила 45,9% (n=34). Таким образом, в 13 случаях ВПЧ-независимых карцином было обнаружено ДНК ВПЧ. Распространенность ВПЧ в группах здоровых пациенток составила 36,4 % (материал с вульвы) и 52,5% (материал с шейки матки). Во всех образцах карцином шейки матки была обнаружена ДНК ВПЧ. Наиболее распространенным генотипом у здоровых пациенток

является 6 генотип (материал с вульвы). Во всех остальных группах доминирующим типом был 16. При этом в ВПЧ-ассоциированной карциноме вульвы 16 генотип обнаруживался статистически значимо чаще по сравнению с карциномой шейки матки ( $p=0,048$ ). Спектр генотипов ВПЧ при карциноме шейки матки был шире по сравнению с карциномой вульвы. Ведущими генотипами кроме 16 были 18 (18,8%), 45 (12,5%) и 31 (9,4%). Нами не было обнаружено статистически значимых различий в частоте встречаемости полиинфекции в анализируемых группах ( $p=0,537$ ). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов ВПЧ при плоскоклеточной карциноме вульвы в сравнении с карциномой шейки матки и группами здоровых пациенток

Table 1

The frequency of HPV genotypes in vulvar squamous cell carcinoma in comparison with cervical carcinoma and groups of healthy patients

	Вульва / Vulva			Шейка матки / Cervix		p-value
	1. Группа здоровых / group without gynecological pathology n=55	2. ВПЧ-независ. карцинома / HPV-independent carcinoma n=53	3. ВПЧ-ассоциир. карцинома / HPV-associated carcinoma n=21	4. Группа здоровых / group without gynecological pathology n=59	5. ВПЧ-ассоциир. карцинома / HPV-associated carcinoma n=32	
ДНК ВПЧ обнаружен / HPV DNA detected	20 (36,4%)	13 (24,5%)	21 (100,0%)	31 (52,5%)	32 (100,0%)	<0,001* 2-3<0,001 1-3<0,001 4-5<0,001
Генотип ВПЧ / HPV genotypes						
6	8 (14,5%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,036*
11	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,129
16	3 (5,5%)	9 (17,0%)	19 (90,5%)	12 (20,3%)	18 (56,2%)	<0,001* 2-3<0,001 1-3<0,001 3-5=0,048 4-5=0,004
18	1 (1,8%)	0 (0,0)	1 (4,8%)	5 (8,5%)	6 (18,8%)	0,005*
31	2 (3,6%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,1%)	3 (9,4%)	0,929
33	2 (3,6%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7%)	2 (6,2%)	0,258
35	1 (1,8%)	1 (1,9%)	1 (4,8%)	1 (1,7%)	1 (3,1%)	0,852
39	2 (3,6%)	1 (1,9%)	1 (4,8%)	3 (5,1%)	1 (3,1%)	0,949
45	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,1%)	4 (12,5%)	0,014*
51	1 (1,8%)	0 (0,0)	1 (4,8%)	2 (3,4%)	0 (0,0)	0,65
52	0 (0,0)	1 (1,9%)	1 (4,8%)	5 (8,5%)	2 (6,2%)	0,238
56	0 (0,0)	3 (5,7%)	0 (0,0)	3 (5,1%)	2 (6,2%)	0,456
58	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1%)	0,658
66	1 (1,8%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7%)	0 (0,0)	0,774
68	1 (1,8%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7%)	0 (0,0)	0,898
Полиинфекция / polyinfection	2 (10,0%)	3 (23,1%)	3 (14,3%)	7 (23,3%)	8 (25,0%)	0,537
66	1 (1,8%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7%)	0 (0,0)	0,774
68	1 (1,8%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7%)	0 (0,0)	0,898
Полиинфекция / polyinfection	2 (10,0%)	3 (23,1%)	3 (14,3%)	7 (23,3%)	8 (25,0%)	0,537

\* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ) / differences are statistically significant ( $p<0.05$ )

Значения вирусной нагрузки были статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) в группах ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы и шейки матки по сравнению с группами здоровых и значением вирусной нагрузки ДНК ВПЧ, обнаруженной при ВПЧ-независимой карциноме (табл 2).

Табл.2  
Значение вирусной нагрузки в анализируемых группах  
Table 2  
The value of viral load in the analyzed groups

	Вульва / Vulva			Шейка матки / Cervix		p-value
	1. Группа здоровых / group without gynecological pathology n=55	2. ВПЧ-независимая карцинома / HPV-independent carcinoma n=53	3. ВПЧ-ассоциир. карцинома / HPV-associated carcinoma n=21	4. Группа здоровых / group without gynecological pathology n=59	5. ВПЧ-ассоциир. карцинома / HPV-associated carcinoma n=32	
Вирусная нагрузка, lg (ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток / Viral load lg (HPV DNA per 100 thousand cells)	3±2 (95% ДИ 2-4)	3±2 (95% ДИ 2-4)	6±1 (95% ДИ 6-7)	4±2 (95% ДИ 3-5)	6±1 (95% ДИ 6-6)	<0,001* 2-3<0,001 1-3<0,001 4-5<0,001
Клинически мало-значимая (<3 lg) / Clinically insignificant	7 (50,0%)	6 (46,2%)	0 (0,0)	11 (35,5%)	0 (0,0)	2-3<0,001 1-3<0,001 2-5<0,001 4-5<0,001
Клинически значимая (3-5 lg) / Clinically significant	6 (42,9%)	5 (38,5%)	2 (9,5%)	11 (35,5%)	5 (15,6%)	
Клинически значимая, повышенная (>5 lg) / Clinically significant, increased	1 (7,1%)	2 (15,4%)	19 (90,5%)	9 (29,0%)	27 (84,4%)	

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ) / differences are statistically significant ( $p < 0,05$ )

## Обсуждение

Папилломавирусная инфекция считается наиболее распространенным заболеванием, передающимся половым путем как среди мужчин, так и среди женщин [12]. Установлено, что ВПЧ является фактором канцерогенеза рака шейки матки, вульвы, влагалища, а также рака ротоглотки, анального канала и полового члена [13-15]. При этом частота встречаемости ВПЧ-ассоциированной карциномы шейки матки значительно превышает частоту встречаемости ВПЧ-ассоциированных опухолей других локализаций. Число новых случаев рака шейки матки ежегодно во всем мире (около 600 тыс. случаев) более чем в 13 раз превышает этот показатель карцином наружных половых органов (около 45 тыс. случаев) [2, 16, 17]. Вероятно, это связано с наличием в шейке матки зоны стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев (зона трансформации). Исследования показали наличие метаплазированных клеток и делящихся резервных клеток в зоне трансформации, расположенных в один слой, делая их физически наиболее доступными для интеграции вируса. Таким образом, они легко подвержены воздействию ВПЧ. В то же время для проникновения ВПЧ в делящиеся базальные клетки многослойного плоского эпителия вульвы необходимы микротравмы [18, 19]. Считается, что генотипы ВПЧ различны по своему онкогенному потенциалу. Наиболее высоким онкогенным риском обладает 16 тип. При этом он является наиболее часто встречающимся [6, 9, 20, 21]. В нашем исследовании ВПЧ 16 генотипа обнаружен в 90,5% случаев ВПЧ-ассоциированных карцином вульвы, что немного превышает частоту встречаемости, приведенную другими исследователями, в которых доля ВПЧ 16 составляла в среднем 76% [22-24]. В исследовании de Sanjose и соавторов, включавшее 429 образца ВПЧ-ассоциированной плоскоклеточной карциномы вульвы 16 генотип обнаружен в 72,5% случаев. Далее по распространенности следовали 33 (6,5%) и 18 (4,6%) генотипы [7]. Возможно, различия обусловлены региональными особенностями

инфицирования популяции или небольшим количеством пациенток с ВПЧ-ассоциированной ПКВ.

Среди обследованных пациенток с плоскоклеточной карциномой шейки матки ВПЧ 16 генотипа обнаружен статистически значимо реже по сравнению с карциномой вульвы (56,2%). Ведущими генотипами были также 18 (18,8%), 45 (12,5%) и 31 (9,4%). Согласно мета-анализу, проведенному Bonde et al, данные генотипы были также наиболее встречающиеся среди карцином шейки матки [6]. Однако результаты ряда других авторов относительно превалирующих генотипов разнородны ввиду различной географической встречаемости ВПЧ [10, 11, 25]. Возможно, различия в определяемом спектре ВПЧ также связаны с наличием зоны трансформации шейки матки, где клетки наиболее уязвимы для различных генотипов ВПЧ. В то время как ВПЧ-ассоциированную карциному вульвы преимущественно вызывает 16 тип, обладая наиболее высоким онкогенным потенциалом. Однако, биологические причины, лежащие в основе повышенной распространенности и онкогенности ВПЧ16 по сравнению с другими, остаются неясными [9, 26].

В нашем исследовании значения вирусной нагрузки были статистически значимо выше в группах пациенток с ВПЧ-ассоциированными карциномами матки по сравнению с группами здоровых, что подтверждает данные о том, что вирусная нагрузка является одним из факторов прогрессирования от латентной ВПЧ-инфекции до интраэпителиальных и злокачественных изменений эпителия [27].

### Заключение

Плоскоклеточные карциномы вульвы, в отличие от карцином шейки матки, преимущественно ВПЧ-независимые. Полученные нами данные показывают более широкий спектр генотипов ВПЧ, обнаруживаемый у пациенток с ВПЧ-ассоциированной плоскоклеточной карциномой шейки матки, по сравнению с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы. При этом значения вирусной нагрузки и частота полиинфекции не различаются.

*Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (Регистрационный номер НИОКТР No 122020900136-4)*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application // Nat. Rev. Cancer, 2002; 2: 342–350. DOI: 10.1038/nrc798
2. Szymonowicz A.K., Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer Biol Med, 2020;17(4):864–878 DOI: 0.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
3. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. Cancer, 2017;123(12):2219–2229. DOI: 10.1002/ncr.30588
4. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. Tumour Virus Res, 2023;15:200258. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
5. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017;28(4):72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
6. Bonde J. H., Sandri M-T., Gary D.S., Andrews J.C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. Journal of lower genital tract disease. 2020;24(1):1-13. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000494
7. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. European Journal of Cancer, 2013 (49): 3450-3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
8. Kortekaas K.E., Solleveld-Westerink N., Tessier-Cloutier B., Rutten T.A., Van Poelgeest M., Gilks C.B. et al. Performance of the Pattern Based Interpretation of p53 Immunohistochemistry as a Surrogate for TP53 Mutations in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. Histopathology, 2020 (1): 92–99. DOI: 10.1111/his.14109
9. Nicolás-Párraga S., Gandini C., Pimenoff V.N., Alemany L., de Sanjosé S., Xavier Bosch F. et al. HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. Cancer Med, 2016;5(10):2909-2919. DOI: 10.1002/cam4.870.
10. Zhao S., Zhao X., Hu S., Lu J., Duan X., Zhang X. et al. Distribution of high-risk human

papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. *Chin J Cancer Res*, 2019;31(4):663–672. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10.

11. Karuri A. R., Kashyap V.K., Yallapu M.M., Zafar N., Kedia S.K., Jaggi M. et al. Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 2017;9:254-269. DOI: 10.2741/s486

12. Boda D., Docea A.O., Calina D., Ilie M.A., Caruntu C., Zurac S. et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int J Oncol*. 2018 ;52(3):637-655. DOI: 10.3892/ijo.2018.4256.

13. de Sanjosé S., Bruni L., Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Med*, 2014;43:e423-8. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.10.001.

14. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 30. 2012; 30: F55-F70. DOI: 0.1016/j.vaccine.2012.06.083

15. Araldi R.P., Sant'Ana T.A., Módolo D.G., de Melo T.C., Spadacci-Morena D.D., de Cassia Stocco R. et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*, 2018;106:1537-1556. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.149.

16. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2020;70: 7-30. DOI:10.3322/caac.21590

17. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed. International Agency for Research in Cancer: Lyon, France, 2020.

18. Yang E.J., Quick M.C., Hanamornroongruang S., Lai K., Doyle L.A., McKeon F.D. et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol*, 2015;28(7):994-1000. DOI: 10.1038/modpathol.2015.54.

19. Regauer S., Reich O. The origin of Human Papillomavirus (HPV) - induced cervical squamous cancer. *Curr Opin Virol.*, 2021;51:111-118. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.09.012.

20. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.*, 2010;11(11):1048-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.

21. Sand F. L., Munk C., Frederiksen K., Junge J., Iftner T., Dehrendorff C. et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International journal of cancer*, 2019;144(8):1975-1982. DOI: 10.1002/ijc.31883

22. Preti M., Rotondo J. C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S. et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infectious Agents and Cancer*, 2020; 15:20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8

23. Pils S., Gensthaller L., Alemany L., Horvat R., de Sanjose S., Joura E. A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2017;129:805-809 DOI: 10.1007/s00508-017-12552

24. Faber M. T., Sand F. L., Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int.J Cancer*, 2017;141(6):1161-1169 DOI: 10.1002/ijc.30821

25. So K.A., Hong J.H., Lee J.K. Human papillomavirus prevalence and type distribution among 968 women in South Korea. *J. Cancer Prev.*, 2016;21(2):104–109. DOI: 10.15430/JCP.2016.21.2.104

26. Bravo I. G., M. Félez-Sánchez. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol. Med. Public Health*, 2015 (1): 32–51. DOI: 10.1093/emph/eov003

27. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2018;47:2-13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

Авторы

Пахарукова Мария Игоревна

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Биолог лаборатории цитологии

Pakharukovami@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Екатеринбург, Российская Федерация

Юшков Борис Германович  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН  
Доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии  
b.yushkov@iip.uran.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6368-0099>  
Екатеринбург, Российская Федерация

Кузнецова Елена Александровна  
ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»  
Врач КЛД лаборатории молекулярно-биологических методов исследования  
oom@kdc-lab.ru  
Екатеринбург, Российская Федерация

*M.I. Pakharukova<sup>1,2</sup>, B.G. Yushkov<sup>1</sup>, E.A. Kuznetsova<sup>2</sup>*

## HPV-ASSOCIATED CERVICAL AND VULVAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** *The aim* of this work was to study the frequency of HPV detection, dominant types, viral load and the frequency of polyinfection in vulvar squamous cell carcinoma in comparison with cervical carcinoma and groups of healthy patients. **Materials and methods.** Materials of 74 patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the vulva were retrospectively studied. Expression of p16 and p53 was determined by an immunohistochemical method. The group of patients with cervical carcinoma consisted of 32 patients. Groups of healthy patients without gynecological pathology were 59 (material from the cervix) and 55 people (material from the vulva). HPV typing was performed by real-time PCR. Results. The widest range of HPV genotypes was found in patients with cervical carcinoma. The predominant genotype in HPV-associated vulvar carcinoma is genotype 16 (90.5%). The leading genotypes in the group of patients with cervical carcinoma were 16 (56.2%), 18 (18.8%), 45 (12.5%) and 31 (9.4%). Viral load values were higher in carcinoma groups than in healthy patients.

**Keywords:** vulvar squamous cell carcinoma, cervical carcinoma, human papillomavirus

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Maria I. Pakharukova

Pakharukovami@gmail.com.

Received 27.07.2023

For citation:

Pakharukova M.I., Yushkov B.G., Kuznetsova E.A. HPV-associated cervical and vulvar squamous cell carcinoma. Similarities and differences [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 167–175. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-167-175 (In Russ)

### REFERENCES

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application // Nat. Rev. Cancer, 2002; 2: 342–350. DOI: 10.1038/nrc798
2. Szymonowicz A.K., Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer Biol

Med, 2020;17(4):864–878 DOI: 0.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370

3. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. *Cancer*, 2017;123(12):2219–2229. DOI: 10.1002/cncr.30588
4. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*, 2023;15:200258. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
5. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017;28(4):72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
6. Bonde J. H., Sandri M-T., Gary D.S., Andrews J.C. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a systematic review. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24(1):1-13. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000494
7. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European Journal of Cancer*, 2013 (49): 3450-3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
8. Kortekaas K.E., Solleveld-Westerink N., Tessier-Cloutier B., Rutten T.A., Van Poelgeest M., Gilks C.B. et al. Performance of the Pattern Based Interpretation of p53 Immunohistochemistry as a Surrogate for TP53 Mutations in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Histopathology*, 2020 (1): 92–99. DOI: 10.1111/his.14109
9. Nicolás-Párraga S., Gandini C., Pimenoff V.N., Alemany L., de Sanjosé S., Xavier Bosch F. et al. HPV16 variants distribution in invasive cancers of the cervix, vulva, vagina, penis, and anus. *Cancer Med*, 2016;5(10):2909-2919. DOI: 10.1002/cam4.870.
10. Zhao S., Zhao X., Hu S., Lu J., Duan X., Zhang X. et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China. *Chin J Cancer Res*, 2019;31(4):663–672. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10.
11. Karuri A. R., Kashyap V.K., Yallapu M.M., Zafar N., Kedia S.K., Jaggi M. et al. Disparity in rates of HPV infection and cervical cancer in underserved US populations. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 2017;9:254-269. DOI: 10.2741/s486
12. Boda D., Docea A.O., Calina D., Ilie M.A., Caruntu C., Zurac S. et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int J Oncol*. 2018 ;52(3):637-655. DOI: 10.3892/ijo.2018.4256.
13. de Sanjosé S., Bruni L., Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Med*, 2014;43:e423-8. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.10.001.
14. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R. et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 30. 2012; 30: F55-F70. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083
15. Araldi R.P., Sant’Ana T.A., Módolo D.G., de Melo T.C., Spadacci-Morena D.D., de Cassia Stocco R. et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*, 2018;106:1537-1556. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.149.
16. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2020;70: 7-30. DOI:10.3322/caac.21590
17. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed. International Agency for Research in Cancer: Lyon, France, 2020.
18. Yang E.J., Quick M.C., Hanamornroongruang S., Lai K., Doyle L.A., McKeon F.D. et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol*, 2015;28(7):994-1000. DOI: 10.1038/modpathol.2015.54.
19. Regauer S., Reich O. The origin of Human Papillomavirus (HPV) - induced cervical squamous cancer. *Curr Opin Virol.*, 2021;51:111-118. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.09.012.
20. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.*, 2010;11(11):1048-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
21. Sand F. L., Munk C., Frederiksen K., Junge J., Iftner T., Dehlendorff C. et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International journal of cancer*, 2019;144(8):1975-1982. DOI: 10.1002/ijc.31883



22. Preti M., Rotondo J. C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S. et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infectious Agents and Cancer*, 2020; 15:20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8
23. Pils S., Gensthaler L., Alemany L., Horvat R., de Sanjose S., Joura E. A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2017;129:805-809 DOI: 10.1007/s00508-017-12552
24. Faber M. T., Sand F. L., Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int.J Cancer*, 2017;141(6):1161-1169 DOI: 10.1002/ijc.30821
25. So K.A., Hong J.H., Lee J.K. Human papillomavirus prevalence and type distribution among 968 women in South Korea. *J. Cancer Prev.*, 2016;21(2):104–109. DOI: 10.15430/JCP.2016.21.2.104
26. Bravo I. G., M. Félez-Sánchez. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol. Med. Public Health*, 2015 (1): 32–51. DOI: 10.1093/emph/eov003
27. de Sanjosé S., Brotons M., Pavón M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2018;47:2-13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

#### Authors

Maria I. Pakharukova

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

Biologist of the cytological laboratory

Pakharukovami@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Yekaterinburg, Russian Federation

Boris G. Yushkov

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,

MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS. Head of

the Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology

b.yushkov@iip.uran.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6368-0099>

Yekaterinburg, Russian Federation

Elena A. Kuznetsova

Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

Doctor of laboratory of molecular biological research methods

oom@kdc-lab.ru

Yekaterinburg, Russian Federation