

Л.М. Захарцева  
Е.А. Пекур

Киевский городской  
клинический онкологический  
центр, Киев, Украина

**Ключевые слова:** цервикальная  
неоплазия, CIN, HR-HPV,  
p16<sup>INK4a</sup>.

## ЧАСТОТА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p16<sup>INK4a</sup> И НАЛИЧИЕ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

**Цель работы:** изучение частоты гиперэкспрессии p16<sup>INK4a</sup> у пациенток с предраковой патологией шейки матки (ШМ) в зависимости от инфицирования (по данным полимеразной цепной реакции — ПЦР) высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (high risk human papillomavirus — HR-HPV) и степени тяжести дисплазии. **Объект и методы:** в исследование включены 123 пациентки (медиана возраста — 32 года); с цитологическим и кольпоскопическим диагнозом дисплазии ШМ (CIN1 (cervical intraepithelial neoplasia) — 43, CIN2 — 26, CIN3/CIS (carcinoma in situ)/HG-CGIN (high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia) — 48), без дисплазии — 6. Экспрессию p16<sup>INK4a</sup> определяли иммуногистохимическим (ИГХ) методом. **Результаты:** у 65,1% обследованных женщин выявлены HR-HPV; в том числе при CIN3 — у 80,3%, CIN2 — у 64,7%, CIN1 — у 51,6%. Экспрессия p16<sup>INK4a</sup> отмечена в 91,7% случаев CIN3, 92,67% — CIN2, 41,9% — CIN1. Неблагоприятное клиническое течение заболевания (рецидив) чаще (около 5 раз) ассоциировалось с гиперэкспрессией p16<sup>INK4a</sup> и инфицированием HR-HPV, а также с CIN3. **Выводы:** ИГХ выявление белка p16<sup>INK4a</sup> — достоверный и надежный метод оценки риска прогрессирования CIN и развития рака ШМ при исследовании биопсий ШМ. Использование в рутинной практике тестов, изучающих гиперэкспрессию этого маркера, позволит выявить и пролечить женщин с предраковой патологией, что даст возможность снизить заболеваемость раком ШМ.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей у женщин. Заболеваемость РШМ в мире в среднем составляет 16 на 100 тыс. женского населения; в Украине этот показатель выше: в 2010 г. — 21,1 (грубый показатель) и 19,6 (украинский стандарт 2000 г.), в 2011 г. — 20,3 (грубый показатель) на 100 тыс. женского населения. В последние годы отмечен рост заболеваемости РШМ среди женщин до 39 лет. В частности, в Украине за период 1976–1996 гг. в возрастной группе до 29 лет этот показатель вырос на 75%. В то же время у женщин среднего и пожилого возраста отмечено снижение заболеваемости РШМ. В структуре онкологической заболеваемости женщин в Украине в 2010 г. РШМ занимает 5-е место, в возрастной группе 18–29 лет — 3-е и в возрасте 30–54 лет — 2-е место. В старших возрастных группах (55–74, 75+ лет) РШМ не входит в число 5 основных форм злокачественных новообразований в возрастной структуре заболеваемости женского населения Украины [1].

В большинстве случаев РШМ развивается на фоне дисплазий шейки матки (ШМ) — CIN (cervical intraepithelial neoplasia), обусловленных инфицированием высокоонкогенными типами вируса папилломы человека — HR-HPV (high risk human papillomavirus) [2–8].

Вирус папилломы человека является высококонтагиозным возбудителем; это наиболее распростра-

ненная инфекция, передающаяся половым путем. Инфицированность женщин в странах Западной Европы составляет 14,2%, в США достигает 15,6%, а в Украине (по результатам исследований в 2007–2010 гг.) составляет 13,9%. Инфицирование вирусом папилломы человека протекает скрыто и может спонтанно излечиваться в течение 6 мес. У 7% инфицированных развиваются в дальнейшем тяжелая дисплазия или карцинома ШМ [8–12].

Для более эффективного лечения необходима ранняя диагностика поражения ШМ, особенно на стадии предопухоловой патологии. С целью совершенствования оценки риска развития РШМ у инфицированных HR-HPV пациенток изучают ряд молекулярных показателей, в том числе уровень экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> в эпителии ШМ [13–15].

Установлено, что наиболее значимым событием в развитии большинства случаев CIN и в дальнейшем — РШМ является встраивание генома HR-HPV в геном клетки хозяина. Иммуортализация таких клеток и их превращение в опухолевые — следствие гиперэкспрессии ранних вирусных белков E6 и E7, инактивирующих продукты клеточных генов-супрессоров, белков p53 и pRb [3, 6, 8]. pRb играет ключевую роль в контроле последовательности событий в клетке, обеспечивающих ее переход из G0/G1 в S-фазу клеточного цикла, успешное за-

вершение последней, а также блокирование входа в следующую S-фазу. Функция pRb опосредуется через модуляцию им активности транскрипционных факторов семейства E2F и регулируемых ими генов. В неделящихся клетках и в начале G1-фазы pRb дефосфорилирован (функционально активен) и в таком состоянии образует комплексы с E2F, блокируя их активность. При митогенных сигналах циклинзависимые киназы cdk4/cdk6 в комплексе с циклином D1 фосфорилируют pRb, что ведет к его функциональной инактивации и последующему высвобождению фактора транскрипции E2F [3]. Циклическая инактивация pRb и/или высвобождение E2F по механизму обратной связи индуцируют увеличение экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> — другого опухолевого супрессора, который ингибирует cdk4/cdk6, чем предотвращает новое деление клетки [16–18]. При действии E7 HR-HPV инактивация pRb приобретает постоянный характер, что позволяет клетке входить в новые и новые циклы деления и одновременно поддерживает гиперэкспрессию p16<sup>INK4a</sup> [3, 16–19, 21].

Высокий уровень экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> в клетках дисплазированного эпителия позволяет выявить случаи с повышенным риском возникновения РШМ у женщин с воспалительными и другими процессами в ШМ [20, 22–24]. Исследованиями разных авторов установлена связь между гиперэкспрессией p16<sup>INK4a</sup> и выраженностью CIN. Если данные о частоте гиперэкспрессии указанного маркера при CIN1 варьируют в достаточно широком диапазоне — от 14% [36] до 30–60% [15, 17, 20, 26, 27, 32], то при CIN2 его выявляли у 87–100% пациенток, а при CIN3 — у 100% [22, 26, 28–30]. Исключение составляет исследование [36], согласно данным которого слабая экспрессия p16<sup>INK4a</sup> отмечена лишь в 32% случаев CIN2 и в 50% случаев — при CIN3. По данным [25], у 36% женщин с CIN1/p16<sup>INK4a+</sup> и только у 4% с CIN1/p16<sup>INK4a-</sup> подтверждали развитие в дальнейшем CIN2–3. Показано также, что частота прогрессирования CIN1 в CIN3 составила 62,2% у пациенток p16<sup>INK4a+</sup> против 28,6% у больных p16<sup>INK4a-</sup> [22]. Отмечена корреляция между уровнем гиперэкспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> и положительной реакцией на HR-HPV [14, 18, 26, 33, 34, 37]. Пациентки, имеющие CIN2 с гиперэкспрессией белка p16<sup>INK4a</sup> и HR-HPV, относятся к группе высокого риска развития РШМ [26, 27]. Ожидается, что учет дополнительных молекулярных характеристик (экспрессии SK17, p63, VEGF-C, Ki67, CDC6, MCM5, а также HPV-статуса с помощью методик гибридизации *in situ* и других) позволит еще более достоверно прогнозировать риск возникновения РШМ [35, 37–41].

Целью нашей работы явилось сравнительное изучение частоты гиперэкспрессии p16<sup>INK4a</sup>, выявляемой иммуногистохимическим (ИГХ) методом, и частоты инфицирования HR-HPV (по данным по-

лимеразной цепной реакции — ПЦР) у пациенток с предраковой патологией ШМ.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Киевского городского клинического онкологического центра проведено обследование 123 пациенток в возрасте от 19 до 63 лет (медиана возраста — 32 года) с цитологическим и кольпоскопическим диагнозом дисплазии ШМ; использовали материал биопсии ШМ, деконизации ШМ и соскобов из цервикального канала. Все больные были проинформированы и дали согласие на использование взятого материала в исследовательских целях. Патогистологический диагноз в каждом случае подтверждался тремя врачами, оценивавшими гистологический материал независимо друг от друга. Гистологическое исследование проводили на срезах, окрашенных гематоксилином, эозином. Для ИГХ исследования экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> использовали тест-систему CINtec<sup>®</sup>Histology kit («Mtm Laboratories AG», Германия) на основе мышиного моноклонального антитела (клон E6H4) против человеческого белка p16<sup>INK4a</sup>; систему визуализации EnVision+ (DAKO). В процессе работы сформированы 5 групп: 1) случаи без дисплазии ШМ — 6 больных; 2) CIN1 — 43; 3) CIN2 — 26; 4) CIN3/Carcinoma *in situ* (CIS) — 48 пациенток. В 4-ю группу отнесены и 8 больных (6,06% от общего количества), у которых диагностирована цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени риска (high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia — HG-CGIN).

86 пациенток предоставили медицинскую документацию о проведении исследования (методом ПЦР) на наличие HPV-инфекции. HR-HPV выявлены у 56 (65,12%) из них.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 123 обследованных пациенток экспрессия белка p16<sup>INK4a</sup> выявлена в 92 (69,69%) случаях (рис. 1, 2). Не отмечено экспрессии исследованного маркера ни в одном материале без дисплазии. Экспрессия p16<sup>INK4a</sup> выявлена в 41,86% случаев CIN1 (2-я группа), в 92,66% — CIN2 (3-я группа), в 91,66% — CIN3/CIS, а также у 100% больных — CGIN (4-я группа) (см. рис. 2). Развернутые данные о результатах ИГХ исследования представлены в табл. 1. Как видно, частота p16<sup>INK4a+</sup> случаев пропорционально возрастает по мере увеличения тяжести дисплазии ШМ: в 3–4-й группах экспрессию этого маркера выявляли достоверно чаще, чем во 2-й; соответственно, частота p16<sup>INK4a-</sup> негативных случаев в 3–4-й группах была достоверно ниже, чем во 2-й. При CIN1 не отмечено достоверной разницы в частоте p16<sup>INK4a-</sup> негативных (ii) и p16<sup>INK4a-</sup> позитивных (i) материалов, при CIN2 и CIN3/CIS/HG-CGIN частота p16<sup>INK4a-</sup> позитивных случаев была достоверно выше (см. табл. 1).

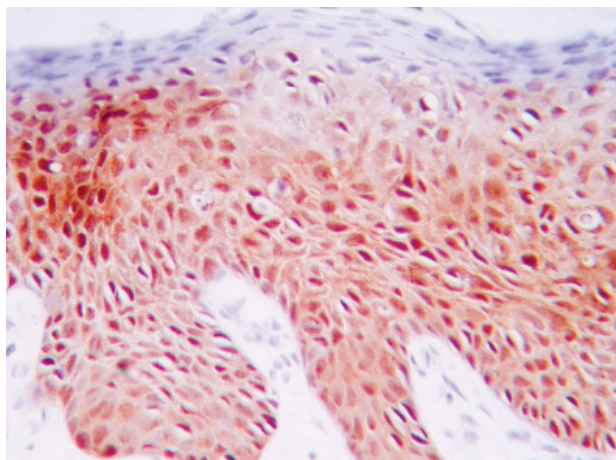


Рис. 1. Позитивная ИГХ реакция на p16<sup>INK4a</sup> в дисплазированном многослойном плоском эпителии ШМ (× 200)

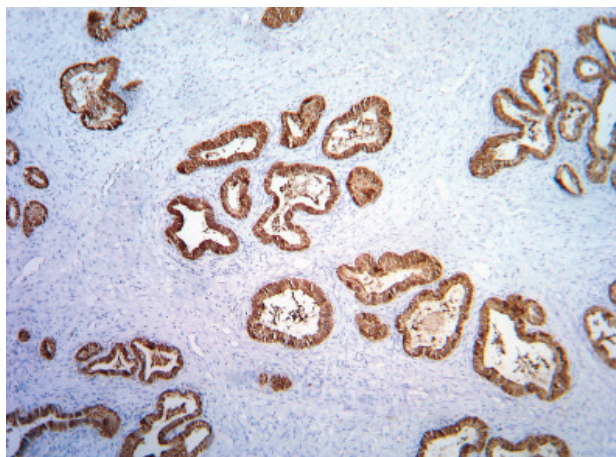


Рис. 2. Позитивная ИГХ реакция на p16<sup>INK4a</sup> в дисплазированном железистом эпителии ШМ (× 200)

Данные о различных сочетаниях экспрессии p16<sup>INK4a</sup> с наличием (отсутствием) HR-HPV в зависимости от тяжести дисплазии эпителия ШМ представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, случаи CIN1 наиболее часто (12 из 31; 39,7%) характеризовались отсутствием HR-HPV и p16<sup>INK4a</sup>, однако разница между выделенными для анализа подгруппами статистически незначительна. При CIN2 преобладали случаи с гиперэкспрессией p16<sup>INK4a</sup> — 15 из 17 (88,2%;  $p = 0,05$ ), из них 10 (58,8%) с HR-HPV+ и 5 (29,4%;  $p > 0,1$ ) — с HR-HPV-. Сходная закономерность отмечена при CIN3: частота случаев с гиперэкспрессией p16<sup>INK4a</sup> — 90% ( $p < 0,05$ ; 27 из 30 материалов), из них HR-HPV+ выявлено у 23 (76,7%) по сравнению с HR-HPV- — у 4 (13,3%,  $p < 0,05$ ) больных. В отсутствие гиперэкспрессии p16<sup>INK4a</sup> какой-либо зависимости выраженности дисплазии ШМ от инфицирования HR-HPV не выявлено: частота и HR-HPV+/p16<sup>INK4a</sup>-, и HR-HPV-/p16<sup>INK4a</sup>- при CIN2 составляла 5,9%, при CIN3 — 6,7%. Целесообразно дополнительно отметить, что в ходе исследования выявлено 12 случаев (9,09% от общего числа обследованных) экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup> у HR-HPV-негативных пациенток; у 3 (25%) из них регистрировали рецидивы дисплазии ШМ. Совокупность приведенных данных позволяет полагать, что при изучении цервикальных неоплазий ИГХ исследование экспрессии p16<sup>INK4a</sup> имеет диагностические и прогностические преимущества в сравнении с определением HR-HPV методом ПЦР, что совпадает с выводами исследования [31].

Таблица 2

Сочетание результатов определения HR-HPV-инфекции методом ПЦР и выявления белка p16<sup>INK4a</sup> ИГХ методом

Исследуемый материал	HR-HPV+/p16 <sup>INK4a</sup> +, n (%)	HR-HPV+/p16 <sup>INK4a</sup> -, n (%)	HR-HPV-/p16 <sup>INK4a</sup> +, n (%)	HR-HPV-/p16 <sup>INK4a</sup> -, n (%)	Всего n (%)
Материал без дисплазии	—	—	—	3 (16,7)	3 (3,6)
CIN1	8 (19,5)	8 (72,7)	3 (25,0)	12 (66,7)	31 (37,8)
CIN2	10 (24,4)	1 (9,1)	5 (41,7)	1 (5,5)	17 (20,7)
CIN3/CIS/HG-CGIN	23 (56,1)	2 (18,2)	4 (33,3)	2 (11,2)	31 (37,8)
Всего	41 (100,0)	11 (100,0)	12 (100,0)	18 (100,0)	82 (100,0)

Таблица 1  
Результаты ИГХ исследования экспрессии белка p16<sup>INK4a</sup>

Экспрессия p16 <sup>INK4a</sup>	Материал без дисплазии, n (%)	CIN1, n (%)	CIN2, n (%)	CIN3/CIS/HG-CGIN, n (%)	Всего, n (%)
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
+ (i)	0 (0,00)	18 (41,86)	24 (92,66) $p_{2-3} < 0,01$	44 (91,66) $p_{2-4} < 0,01$	86 (69,69)
- (ii)	6 (100,00)	25 (58,13)	2 (7,69) $p_{2-3} = 0,05$ $p_{i-ii} = 0,05$	4 (8,33) $p_{2-4} < 0,05$ $p_{i-ii} < 0,01$	37 (30,30)
Всего	6 (100,00)	43 (100,00)	26 (100,00)	48 (100,00)	123 (100,00)

У 26 (21,14% от общего числа обследованных) пациенток отмечали рецидивы, в том числе у 23 (26,74%) из 86 p16<sup>INK4a</sup>+ и у 2 (5,41%) из 37 — p16<sup>INK4a</sup>-. Среди больных с рецидивами 15 (57,65%) инфицированы HR-HPV, 3 (11,54%) пациентки — HPV-негативны и 8 (30,77%) — с неизвестным HPV-статусом. Рецидивы развились у 15 (31,25%) пациенток с CIN3, у 5 (19,23%) — с CIN2 и у 5 (11,63%) — с CIN1. Иными словами, неблагоприятное клиническое течение заболевания чаще (около 5 раз) ассоциировалось с гиперэкспрессией p16<sup>INK4a</sup> и инфицированием HR-HPV, а также с CIN3. Эти данные полностью подтверждают результаты других исследователей, рассмотренные выше.

Таким образом, у 65,1% исследованных нами женщин выявлен HR-HPV методом ПЦР. В том числе, в группе пациенток с CIN3 — в 80,3%, в группе с CIN2 — в 64,7%, в группе с CIN1 — в 51,6% случаев. Это соответствует данным литературы, согласно которым при CIN1 частота выявления высокоонкогенных штаммов HPV достигает 30–44%, при CIN2–3 — 57,8–75% [41]. Экспрессию белка p16<sup>INK4a</sup> нами отмечено в 91,7% случаев CIN3, 92,67% — CIN2, 41,9% — CIN1. По данным литературы, 100% больных с CIN3, 71–87% — с CIN2, 30–60% — с CIN1 имеют экспрессию этого белка. Таким образом, результаты наших исследований совпадают с данными работ [25–30].

## ВЫВОДЫ

1. Белок p16<sup>INK4a</sup> является достоверным и надежным маркером оценки риска прогрессирования CIN и развития РШМ при исследовании биопсий ШМ.

2. Использование в рутинной практике тестов, изучающих гиперэкспрессию белка p16<sup>INK4a</sup>, позволяет выявить и пролечить женщин с предраковой патологией, что даст возможность снизить заболеваемость РШМ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України, 2012; (13): 10–1, 48–9.
2. el Hamidi A, Kocjan G, Du MQ. Clonality analysis of archival cervical smears: correlation of monoclonality with grade and clinical behavior of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol* 2003; **47**: 117–23.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; **2** (5): 342–50.
4. Galloway DA, McDougall JK. The disruption of cell cycle checkpoints by papillomavirus oncoproteins contributes to anogenital neoplasia. *Semin Cancer Biol* 1996; **7** (6): 309–15.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; **189** (1): 12–9.
6. Evans MF, Cooper K. Human papillomavirus integration: detection by *in situ* hybridization and potential application in cervical screening. *J Pathol* 2004; **202**: 1–4.
7. zur Hausen H. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; **1288** (2): F55–78.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 244–65.
9. Lüdicke F, Stalberg A, Vassilakos P, et al. High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2001; **14** (4): 171–4.
10. Степаненко ВІ, Коновалова ТС, Степаненко РІ. Генітальна папіломавірусна інфекція: етіопатогенез, розповсюдженість і клініко-діагностичні аспекти. *Практ лікар* 2012; (1): 59–66.
11. Jamison JH, Kaplan DW, Hamman R, et al. Spectrum of genital human papillomavirus infection in a female adolescent population. *Sex Transm Dis* 1995; **22** (4): 236–43.
12. Ault KA. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; **2006**: ID 40470 (published online 2006, January 30).
13. Schneider V. CIN prognostication: will molecular techniques do the trick? *Acta Cytol* 2003; **47**: 115–6.
14. Wang SS, Trunk M, Schiffman, et al. Validation of p16<sup>INK4a</sup> as marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004; **13**: 1335–60.
15. Kalof AN, Evans MF, Simmons L, et al. p16<sup>INK4a</sup> immunorexpression and HPV *in situ* hybridization signal patterns: potential markers of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2005; **29**: 674–9.
16. Khleif SN, DeGregory J, Yee C, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 4350–4.
17. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; **92** (2): 276–84.
18. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; **153** (6): 1741–8.
19. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Int* 1998; **48** (8): 580–5.
20. Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. p16<sup>INK4a</sup> immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; **26** (11): 1389–99.
21. Pientong C, Ekalaksananan T, et al. Immunohistochemical staining of p16<sup>INK4a</sup> protein from conventional Pap test and its association with human papillomavirus infection. *Diagn Cytopathol* 2004; **31**: 235–42.
22. Negri G, Vittadello F, Romano F, et al. p16<sup>INK4a</sup> expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004; **445**: 616–20.
23. del Pino M, Garcia S, Fusté V, et al. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201** (5): 488.e1–7.
24. Redman R, Rufforny I, Liu C, et al. The utility of p16<sup>INK4a</sup> in discriminating between cervical intraepithelial neoplasia I and nonneoplastic equivocal lesions of the cervix. *Arch Pathol Lab Med* 2008; **132**: 795–9.
25. Hariri J, Øster A. The negative predictive value of p16<sup>INK4a</sup> to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia I in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2007; **26**: 223–8.
26. Omori M, Hashi A, Nakazawa K, et al. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16<sup>INK4a</sup> immunorexpression and high-risk HPV *in situ* hybridization signal types. *Am J Clin Pathol* 2007; **128** (2): 208–17.
27. Agoff N, Lin P, Morihara J, et al. p16<sup>INK4a</sup> expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol* 2003; **16** (7): 665–73.
28. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, et al. p16<sup>INK4a</sup> is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; **27**: 187–93.
29. Schorge JO, Lea JS, Elias KJ, et al. p16 as a molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 668–73.
30. Christal L, Valente T. The utility of p16 immunohistochemistry in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Case Rev* 2006; **11** (3): 117.
31. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, et al. p16<sup>INK4a</sup> immunohistochemistry is superior to HPV *in situ* hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2007; **31**: 33–43.
32. Nucci MR, Crum CP. Redefining early cervical neoplasia: recent progress. *Adv Anat Pathol* 2007; **14**: 1–10.
33. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, et al. Overexpression of p16<sup>INK4a</sup> as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16**: 347–53.
34. Ansari-Lari MA, Staebler A, Zaino RJ, et al. Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: immunohistochemical p16 expression correlated with human papillomavirus (HPV) DNA detection. *Am J Surg Pathol* 2004; **28**: 160–7.
35. Regauer S, Reich O. CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Histopathology* 2007; **50** (5): 629–35.
36. Volgareva G, Zavalishina L, Andreeva Y, et al. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells. *BMC Cancer* 2004; **4**: 58.
37. Wang SS, Trunk M, Schiffman M, et al. Validation of p16<sup>INK4a</sup> as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004; **13**: 1355–60.
38. Branca M, Giorgi C, Santini D, et al. Aberrant expression of VEGF-C is related to grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high risk HPV, but does not predict virus clearance af-

ter treatment of CIN or prognosis of cervical cancer. J Clin Pathol 2006; **59**: 40–47.

39. Iaconis L, Hyjek, Ellenson LH, et al. p16 and Ki-67 Immunostaining in Atypical Immature Squamous Metaplasia of the Uterine Cervix Correlation With Human Papillomavirus Detection. Arch Pathol Lab Med 2007; **131**: 1343–9.

40. Murphy N, Ring M, Heffron CB. p16<sup>INK4a</sup>, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. J Clin Pathol 2005; **58**: 525–34.

41. Castle PE, Shaber R, LaMere BJ, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Women with Cervical Precancer and Cancer at Kaiser Permanente Northern California. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2011; **20**: 946.

### FREQUENCY OF PROTEIN p16<sup>INK4a</sup> EXPRESSION AND AVAILABILITY FOR HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN CERVICAL DYSPLASIA

L.M. Zakhartseva, E.A. Pekur

**Summary. Objective:** to investigate the frequency of p16<sup>INK4a</sup> overexpression in patients with precancerous cervical pathology, depending on the infection (according to polymerase chain reaction — PCR) with high oncogenic types of human papillomavirus (HR-HPV) and the severity of cervical dysplasia (CD). **Patients and methods:** the study included 123 patients (median age 32 years), with cytology and colposcopy diagnosis of cervical dysplasia (CIN1 —

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

43, CIN2 — 26, CIN3/CIS/HG-CGIN — 48), without dysplasia — 6. Expression of p16<sup>INK4a</sup> was determined by immunohistochemical (IHC) method. **Results:** in 65,1% of the surveyed women HR-HPV were found; including at CIN3 — in 80,3%, CIN2 — in 64,7%, CIN1 — of 51,6%. p16<sup>INK4a</sup> expression was detected in 91,7% of cases of CIN3, 92,67% — CIN2, 41,9% — CIN1. Unfavorable clinical course of the disease (relapse) often (about 5 times) was associated with overexpression of p16<sup>INK4a</sup> and HR-HPV infections; well as CIN3. **Conclusions:** the IHC detection of the protein p16<sup>INK4a</sup> is a reliable and robust method for estimating the risk of progression of CIN and cancer development in the study of biopsies of cervical cancer. Use in routine practice tests, studying overexpression of this marker, will identify and treat women with pre-cancerous pathology, which will give an opportunity to reduce the incidence of cancer of cervical cancer.

**Key words:** cervical neoplasia, CIN, HPV, p16<sup>INK4a</sup>.

#### Адрес для переписки:

Захарцева Л.М.

03115, Киев, ул. Верховинная, 69

Киевский городской клинический

онкологический центр

E-mail: lmz@list.ru