

УДК 616.31-006.6-02:616.98-037

ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ ЭПШТЕЙНА-БАРР И ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА НА ТЕЧЕНИЕ РАКА ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА

Нистратов Г.П., Светицкий П.В., Зыкова Т.А., Аединова И.В., Волкова В.Л., Баужадзе М.В., Богомолова О.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, Hyppokrat-G@mail.ru

Проведенные исследования выявили инфицированность вирусами Эпштейна-Барр и папилломовирусом человека у больных раком органов полости рта, и показали, что в 73,3% случаях в ткани опухоли обнаруживался вирус Эпштейна-Барр, в то время как ДНК вируса папилломы человека в 20% случаях. При этом ДНК вируса Эпштейна-Барр была выявлена у всех больных с регионарными метастазами. У 31,8% больных, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр, после проведенного лечения наблюдались регионарные метастазы и в 13,65% рецидивы в зоне первичного очага. У больных с папилломовирусом человека рецидивов и метастазов не наблюдалось. Таким образом, выявление вируса Эпштейна-Барр в тканях опухоли у больных позволяет прогнозировать неблагоприятное течение заболевания. Наличие вируса папилломы человека у больных раком органов полости рта является благоприятным прогностическим признаком.

Ключевые слова: рак органов полости рта, заболеваемость раком органов полости рта, вирус папилломы человека, вирусы герпеса человека.

INFLUENCE EPSTEIN-BARR VIRUS AND HUMAN PAPILLOMA ON THE COURSE OF ORAL CANCER

Nistratov G.P., Svetitskiy P.V., Zyкова T.A., Aedinova I.V., Volkova V.L., Bauzhadze M.V., Bogomolova O.A.

Rostov Research Oncologic Institute of Ministry of Health the Russian Federation, Rostov-on-Don 63, 14 line, 344037-Rostov-on-Don, Russia, Hyppokrat-G@mail.ru

Studies have revealed infection with Epstein-Barr virus and human papillomavirus in patients with cancer of the oral cavity, and showed that in 73.3% of cases, the tumor tissue was detected Epstein-Barr virus, while the human papillomavirus DNA in 20% of cases. In this case, the DNA of Epstein-Barr virus was detected in all patients with regional metastases. In 31.8% of patients infected with Epstein-Barr virus, after the treatment were observed regional metastases and 13.65% recurrence in the area of primary focus. In patients with human papillomavirus recurrence and metastasis was observed. Thus the identification of Epstein-Barr virus in tumor tissues in patients predicts unfavorable course of the disease. The presence of human papilloma virus in patients with cancer of the oral cavity is a favorable prognostic sign.

Keywords: cancer of the oral cavity, the incidence of cancer of the oral cavity, human papilloma virus, human herpes virus.

Заболеваемость раком органов полости рта (РОПР) в Российской Федерации (РФ) и за рубежом неуклонно растет [5]. Среднегодовой темп прироста данной патологии в РФ составляет 1,51% [3]. Пятилетняя выживаемость, с учетом всех стадий, за последние десять лет не превышает 50%. При этом, в 30-55% наблюдений развивается местный рецидив [9], а в 30-52% появляются регионарные метастазы [1].

В Ростовской области (РО) в 2012 г. заболеваемость РОПР составила 4,11 (на 100000 нас.), что превышает заболеваемость в 2008 г. (3,72), и приравнивает её к средним показателям (4,58) по РФ [3].

Рост заболеваемости связывают с такими факторами как: вредное производство, неблагоприятная окружающая среда, вредные привычки, неполноценное питание, не соблюдение гигиены полости рта, депрессивное состояние, инфицированность вирусной инфекцией и др.

Выявление причин возникновения РОПР, возможности раннего его распознавания, закономерностей развития опухоли, продолженного ее рост после лечения, возникновение рецидивов являются актуальными проблемами, требующими своего решения.

Исходя из этого, выбор методов лечения и их результаты тесно связаны с изучением факторов прогноза течения заболевания.

Результатом исследования Мардалейшвили К. М. по прогнозированию появления регионарных метастазов и эффективности лечения при РОПР, и как следствие выбора оптимального метода лечения, явилась разработка критериев прогноза заболевания: размер опухоли и форма ее роста, распространенность на другие анатомические части органа, инфильтрация окружающих тканей, распространенность опухоли за среднюю линию и длительность существования опухоли. Так размер опухоли >4 см, эндофитный рост, ее распространение более чем на 2 отдела, болевой синдром и хотя бы один метастаз не дает прогноза прожить более 2-х лет. Местно-распространенные формы рака органов полости рта характеризуются малой чувствительностью или резистентностью опухоли к лучевой терапии [4].

Развитие регионарных метастазов после комбинированного лечения наблюдается у 40-75% больных, а отдаленные метастазы выявляется в 15% случаев по данным Любаева В.И.

Лечение регионарных метастазов, в большинстве случаев, осуществляется хирургически, но ряд авторов, таких как Любаев В.И. и др. утверждают, что необходимо проводить комбинированное лечение, где первым этапом является лучевая терапия, химиотерапия.

Эти авторы отмечают, что после комбинированного и даже комплексного лечения местные рецидивы у больных раком органов полости рта возникают в 25-40% случаев всех наблюдений.

В последние десятилетия в зарубежной и отечественной литературе большое внимание уделяется вирус-ассоциированному онкогенезу [10]. Было доказано, что более чем в 15% случаев этиологическими агентами новообразований являются вирусы [10]. Установлено, что такие злокачественные новообразования как назофарингеальная карцинома, лейомиосаркома, лимфома Беркитта, назальная ТНК-клеточная лимфома и др. ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр [8]. Растет количество сообщений, посвященных

роли папилломавируса человека в развитии и течении РОПР [2]. В связи с этим в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, в процессе диагностических мероприятий и лечения больных РОПР, при проведении общепринятых клинических и инструментальных методов обследования используются современные лабораторные тесты, позволяющие выявлять и изучать вирус-ассоциированный рак.

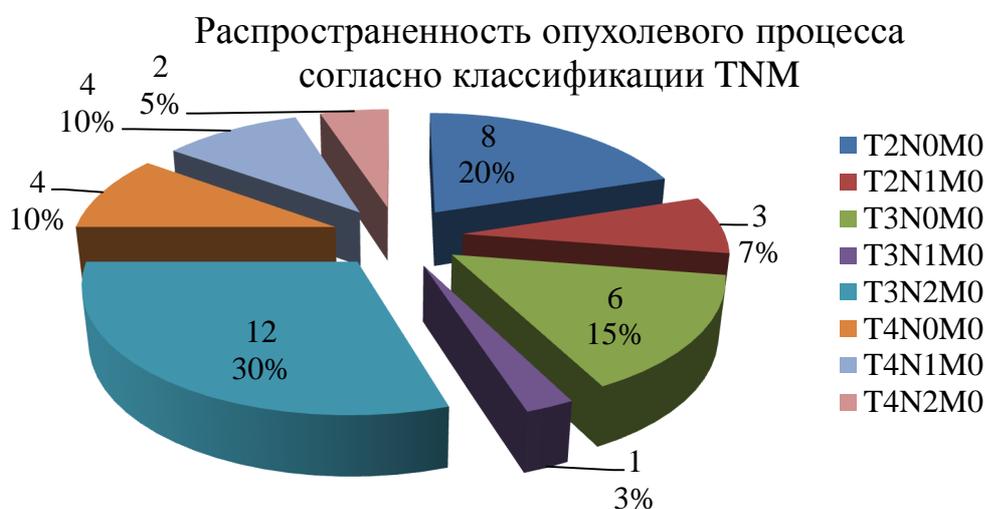
Цель исследования. Оценить инфицированность вирусами герпеса человека и папилломы человека у больных раком органов полости рта в Ростовской области.

Задачи. Определить прогностическую значимость вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека для течения рака органов полости рта.

Материалы и методы. Объектом исследования были 30 больных РОПР, проходивших лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2012-2013 гг.

Мужчин было 24 (80%), женщин – 6 (20%). Возраст больных составлял 33 - 66 лет. По распространенности процесса (рис. 1) со II стадией (T2N0M0) было 8 (26,7%) человек, III – 10 (33,3%) (T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0), IV – 12 (40%) (T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0).

Рисунок 1.

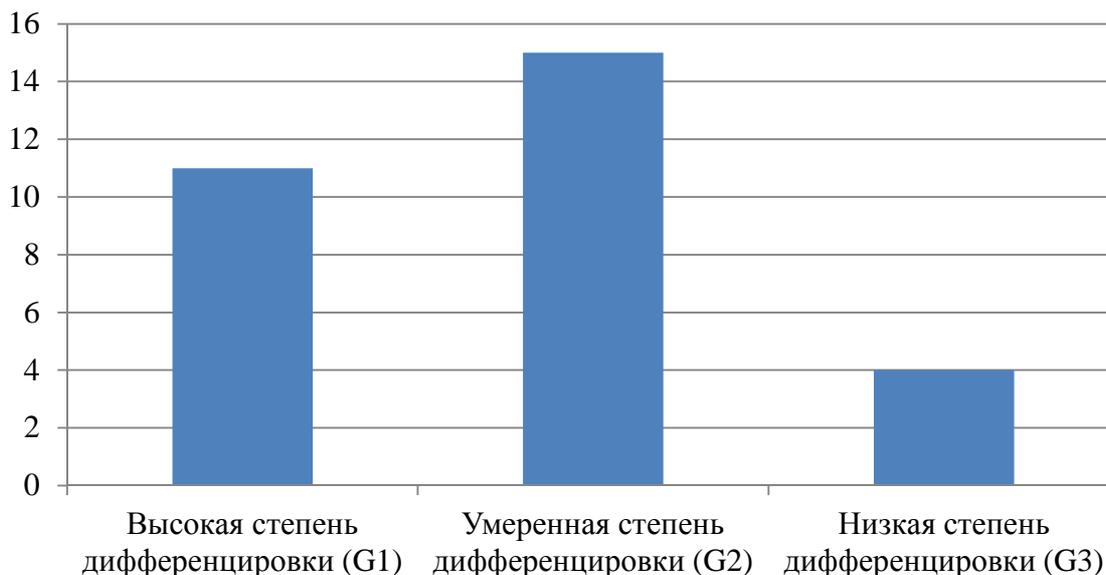


У 25 (83,3%) больных опухолевый процесс располагался на языке, из них у 15 (60%) – на боковой поверхности языка, у 6 (24%) – в средней трети тела языка и у 4 (16%) – на кончике языка; у 5 (16,7%) - на слизистой дна полости рта.

У всех больных был выявлен плоскоклеточный рак. Степень дифференцировки первичной опухоли представлена на рис. 2.

Рисунок 2.

Степень дифференцировки опухолевого процесса



Метастазы (IV-III уровней) были выявлены у 10 (33,3%) больных при первом обращении.

Материалом для молекулярно-биологических исследований служили образцы ткани опухоли РОПР, взятые у больных в ходе операции.

Из гомогената ткани опухоли выделяли ДНК вирусов, с использованием коммерческого набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I-Large Volume на приборе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Амплификацию с последующей детекцией ДНК осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно - флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия).

Определяли ДНК вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов и ВПЧ низкого канцерогенного риска (ВПЧ НКР) 6 и 11 типов, вируса простого герпеса 1,2 типов (ВПГ 1,2 типа), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6 типа).

В работе так же использовались коммерческие наборы реагентов производства ООО «Интерлабсервис» (Москва): «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL», «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL», «АмплиСенс HSV1,2-FL» «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программы STATISTICA.

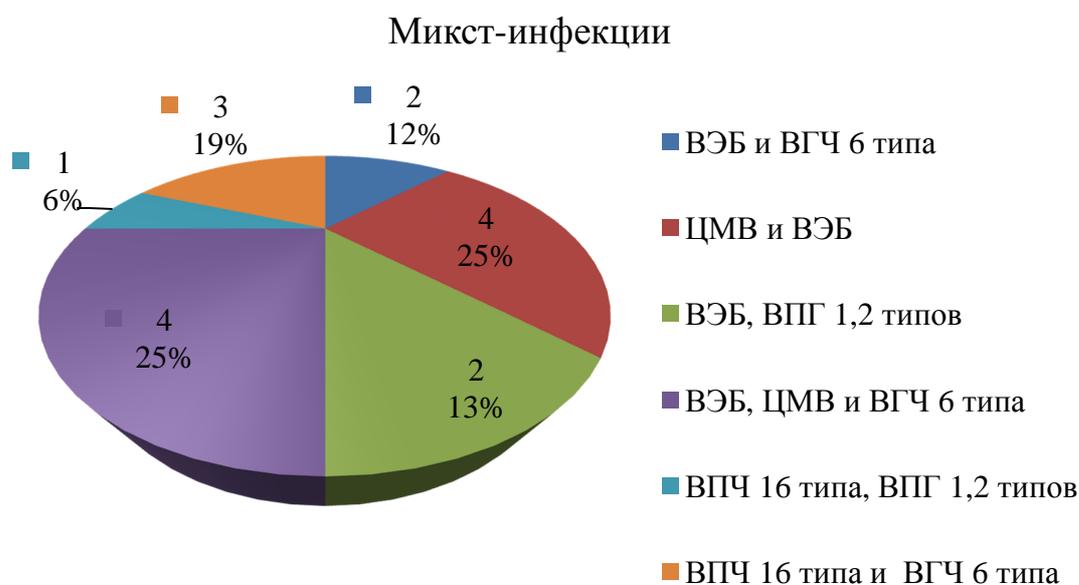
Результаты и обсуждения. Данные лабораторных исследований 30 обследованных больных представлены в табл. №1.

Результаты ПЦР исследований (n=30)

Наименование исследования	ВПЧ ВКР 16 типа	ВПГ 1,2 типов	ЦМВ	ВЭБ	ВГЧ 6 типа	Не обнаружены вирусы
ДНК (абс)	6	3	8	22	9	2
ДНК (%)	20	10	26,67	73,3	30	6,67

Как видно из табл. 1, у больных с РОПР превалирует инфицированность вирусом Эпштейна-Барр более чем в 2 раза по сравнению с другими исследуемыми вирусами. При этом самостоятельно были обнаружены ВЭБ у 10 больных (33,33%), ВПЧ 16 типа – у 2 (6,67%), в остальных случаях встречались микст-инфекции (рис. 3): ВЭБ и ВГЧ 6 типа; ЦМВ и ВЭБ; ВЭБ, ВПГ 1,2 типов; ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6 типа; ВПЧ 16 типа, ВПГ 1,2 типов; ВПЧ 16 типа и ВГЧ 6 типа.

Рисунок 3.



Таким образом, проведенные исследования у больных выявили взаимосвязь РОПР с вирусной инфекцией, а именно инфицированность вирусом Эпштейна-Барр у большинства (73,3%) больных. При этом ВЭБ был выявлен у всех больных с метастазами. Так при N1 из 8 пациентов у 6 обнаружен ВЭБ, и у 2 сочетание ВЭБ с ЦМВ и ВЭБ с ВПГ 1,2 типов, тогда как при N2 у всех имелся ВЭБ. Распространенность опухолевого процесса соответствующая T4 встречалась у 12 больных, из которых у 4 был ВЭБ, у 2 – ВЭБ с ЦМВ, у 2 – ВЭБ с ВГЧ 6 типа и у 4 – ВЭБ с ЦМВ, ВГЧ 6 типа. В дальнейшем, даже после проведенного специального лечения, у 31,8% больных, инфицированных ВЭБ, наблюдались регионарные метастазы и в

13,65% рецидивы. Вирус папилломы человека был выявлен в 6 случаях, у данной группы больных не наблюдается рецидивов и метастазов.

Такие результаты соответствует данным литературы [6,7] о том, что РОПР ассоциированный с ВПЧ лучше поддается облучению и химиотерапии, имеет более благоприятное течение и прогноз по сравнению с ВПЧ-негативными пациентами.

Набор клинического материала продолжается.

Заключение:

1. Выявление вируса Эпштейна-Барр у больных с РОПР составило 73,3% (22 случая). Факт наличия вируса можно использовать как неблагоприятный прогностический признак течения заболевания, что требует расширение объема хирургического вмешательства с выполнением превентивной шейной лимфаденэктомии, выработки адекватных сроков явок на контрольные диспансерные осмотры.

2. Встречаемость вирус-ассоциированного рака органов полости рта и вируса папилломы человека соответствовала 20% (6 случаев). Исследование показало, что вирус папилломы человека можно коррелировать с благоприятным прогнозом заболевания.

3. При вирус-ассоциированных опухолях РОПР необходимо включение в план лечения, с предварительной консультацией вирусолога, схемы противовирусной терапии.

Перечень сокращений:

АЭС - атомная электростанция,

ВГЧ - вирус герпеса человека,

ВПГ 1,2 типов – вирус простого герпеса 1,2 типов,

ВГЧ 6 типа – вирус герпеса человека 6 типа,

ВПЧ - вирус папилломы человека,

ВПЧ 16 типа – вирус папилломы человека 16 типа,

ВПЧ ВКР - вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска,

ВПЧ НКР - вирусы папиллом человека низкого канцерогенного риска,

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр,

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота,

ПЦР - полимеразная цепная реакция,

РО - Ростовская область,

РОПР - рак органов полости рта,

РФ - Российская Федерация,

ЦМВ – цитомегаловирус.

Список литературы

1. Айдарбекова А.А., Любаев В.Л., Ткачев С.И., Алиева С. Б., Бржезовский В. Ж. Эффективность химиолучевой терапии при регионарных метастазах у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки/ / Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН: Ежеквартальный научно-практический журнал. 2006. Т.17, № 1. С. 7-10.
2. Гутковская Е.А., Смолякова Р.М., Жуковец А.Г., Францкевич Т.В.. Папилломовирусы человека и вирус Эпштейна-Барр при раке полости рта, ротоглотки и гортани: генетическая характеристика и частота выявления/ / Онкологический журнал. 2012. Т.6, №1 (21). С. 71-74.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)/ Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2014. С. 11-53.
4. Мардалейшвили К.М. Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой полости рта/Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М., 1985.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность)/ Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. С. 17-22.
6. Ang K. K., Harris J., Wheeler R., et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer// New England Journal of Medicine. 2010. Vol.363, №1. P. 24-35.
7. Chaturvedi A. K., Engels E. A., Pfeiffer R. M., et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States// Journal of clinical oncology. 2011. Vol.29, №32. P. 4294 – 4301.
8. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., et al. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis/ - Cambridge: Cambridge University Press, 2007. P. 987—1001.
9. Kruaysawat W., Aekplakorn W., Chapman R.S. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center// Journal of the Medical Association Thailand. 2010. Vol. 93, №3. P. 278-284.
10. zur Hausen H. Viruses in human cancer// European Journal of Cancer. 1999. Vol. 35. P. 1878-1885.

Рецензенты:

Франциянц Е.М., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского Государственного Медицинского Университета, г. Ростов-на-Дону.