

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

Роль вируса Эпштейна–Барр в диагностике первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага

К.А. Золотарев^{1–3}, А.М. Мудунов⁴, Ю.В. Алымов¹, О.А. Саприна¹, Н.Н. Татинця⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Онкологический центр №1 – филиал ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Константин Александрович Золотарев zolotarev31@mail.ru

Введение. Плоскоклеточный рак ротоглотки, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), идентифицирован как отдельная нозологическая единица в рамках плоскоклеточного рака головы и шеи. При данной патологии часто наблюдаются метастазы из невыявленного первичного очага. Если они локализируются в шейных лимфатических узлах, есть вероятность, что первичная опухоль находится в носоглотке. В связи с тем, что при ороговевающем и неороговевающем раке носоглотки часто сосуществуют ВПЧ и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), было высказано предположение, что ВЭБ может способствовать инфицированию ВПЧ.

Цель исследования – определить роль ВЭБ в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага.

Материалы и методы. Для определения предполагаемой связи между метастазами в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага и ДНК ВЭБ мы обследовали 151 пациента с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага. У 33 больных обнаружен суррогатный маркер ДНК ВЭБ.

Результаты. Обнаружена ассоциация ДНК ВЭБ в сыворотке крови с плоскоклеточным раком носоглотки. Редкая встречаемость метастазов рака из невыявленного первичного очага предположительно обусловлена небольшими размерами первичного очага и подслизистым расположением опухоли в сочетании с ранним лимфатическим метастазированием.

Заключение. Для того чтобы не пропустить клинически скрытый рак носоглотки, необходимы междисциплинарное взаимодействие и количественное определение ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, ДНК вируса Эпштейна–Барр, рак из невыявленного первичного очага, рак носоглотки

Для цитирования: Золотарев К.А., Мудунов А.М., Алымов Ю.В. и др. Роль вируса Эпштейна–Барр в диагностике первичного очага у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):10–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

The role of Epstein–Barr virus in diagnosis of primary lesion in patients with squamous cell carcinoma metastases of unknown primary origin

K.A. Zolotarev¹⁻³, A.M. Mudunov⁴, Yu.V. Alymov¹, O.A. Saprina¹, N.N. Tatintsyana⁵

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia;

³Oncological Center No. 1 – a branch of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoye Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

⁵RUDN Universtiy; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Konstantin Aleksandrovich Zolotarev zolotarev31@mail.ru

Introduction. Human papilloma virus (HPV) – associated oropharyngeal squamous cell carcinoma is identified as a separate nosological entity of head and neck squamous cell carcinoma. This pathology is often associated with metastases with unknown primary origin. If they are located in the cervical lymph nodes, the primary lesion can be located in the nasopharynx. Considering that keratinizing and nonkeratinizing nasopharyngeal cancer is often accompanied by coexistence of HPV and Epstein–Barr virus (EBV), a theory was proposed that EBV can promote HPV infection.

Aim. To determine the role of EBV in determination of the primary lesion in patients with squamous cell metastases of unknown origin.

Materials and methods. For determination of the supposed link between metastases in the cervical lymph nodes from unknown primary origin and EBV DNA, we examined 151 patients with metastases of squamous cell carcinoma in the cervical lymph nodes from unknown primary origin. Surrogate EBV DNA marker was found in 33 patients.

Results. An association between EBV DNA in serum and nasopharyngeal squamous cell carcinoma was found. Rare incidence of metastases from unknown primary origin is supposedly results from small size of the primary lesion and submucosal tumor location in combination with early lymphatic metastasis.

Conclusion. To not miss clinically hidden nasopharyngeal cancer, interdisciplinary interaction and quantitative measurement of serum EBV DNA are necessary.

Keywords: Epstein–Barr virus, Epstein–Barr virus DNA, cancer of unknown primary origin, nasopharyngeal cancer

For citation: Zolotarev K.A., Mudunov A.M., Alymov Yu.V. et al. The role of Epstein–Barr virus in diagnosis of primary lesion in patients with squamous cell carcinoma metastases of unknown primary origin. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):10–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-10-17>

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), также известный как гамма-герпесвирус человека 4-го типа, представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом размером 170–180 кб, кодирующий около 100 генов либо латентной, либо литической инфекции клеток-хозяев. Во время латентной фазы инфекции вирусный геном остается эписомальным и экспрессирует группу скрытых генов (>10) для модуляции различных клеточных механизмов и использования ДНК-полимераз хозяина для репликации ДНК. В свою очередь, литическая инфекция приводит к экспрессии >80 литических белков и внеклеточному высвобождению вирусных частиц во время программируемой гибели клеток. [1].

Вирус Эпштейна–Барр был открыт в 1964 г. А. Epstein и соавт. [2]. Этот вирус обладает тропизмом в основном к В-лимфоцитам, эпителию верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Самостоятельным этиологическим агентом он выступает в случае инфекционного мононуклеоза и лимфомы Беркитта.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что во всем мире более 90 % взрослого населения являются здоровыми носителями ВЭБ-инфекции. В настоящее время этот вирус классифицируется как канцероген I группы. У здоровых носителей первичная инфекция сопровождается сохранением латентного состояния ВЭБ только в нескольких В-клетках памяти и находится под контролем иммунной системы хозяина. Тем не менее вирус способствует возникновению опухоли и клональной экспансии (многократное деление клетки, отобранной антигеном) инфицированных лимфоидных и эпителиальных клеток, вызывая специфические генетические/эпигенетические изменения (такие, как транслокация *c-myc* и потеря *CDKN2A/p16*) или ослабление иммунной системы хозяина [3, 4].

Вирус Эпштейна–Барр является первым онкогенным вирусом, выявленным при раке, и этиологически связан с широким спектром лимфоидных злокачественных новообразований человека, таких как лимфома

Беркитта, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная и назальная НК-/Т-клеточная лимфомы (НК — естественные киллеры). Выделяют 2 различных типа эпителиального рака: рак желудка (РЖ) и носоглотки (РНГ). Среди 200 тыс. новых случаев ВЭБ-ассоциированного рака, ежегодно регистрируемых во всем мире, на РЖ приходится 84 тыс. случаев, на РНГ — 78 тыс. ВЭБ-ассоциированный РЖ составляет около 10 % всех случаев РЖ, что, в свою очередь, не является эндемичным, в отличие от ВЭБ-ассоциированного РНГ.

Рак носоглотки представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, поражающую слизистую оболочку носоглотки, богатую лимфоцитами. Данная патология чаще встречается у мужчин 15–25 и 40–60 лет (соотношение мужчин и женщин 4:1). Особенность РНГ заключается в его патогенезе, на который влияют многочисленные этиологические факторы, такие как генетическая предрасположенность, питание и инфекция, вызванная ВЭБ [5, 6]. В большинстве регионов мира данная патология встречается довольно редко. Наибольшая распространенность РНГ отмечается в Южном Китае и Юго-Восточной Азии [4, 7]. Заболеваемость в этих регионах составляет от 18 до 40 случаев на 100 тыс. населения, а в европейских странах не превышает 4 случаев на 100 тыс. населения. Высокая распространенность РНГ в Южном Китае и Юго-Восточной Азии связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды, которые обуславливают предрасположенность к развитию этой опухоли [1, 6]. Заболеваемость РНГ в России в 2018 г. составила 0,63 случая, смертность — 0,25 случая на 100 тыс. населения, при этом у мужчин данная патология встречается в 5,4 раза чаще, чем у женщин [8].

Рак носоглотки делится на 2 гистологических типа: плоскоклеточный и недифференцированный, называемый также ВЭБ-ассоциированным [9]. Такая классификация имеет прогностическое значение: недифференцированный РНГ более чувствителен к терапевтическим методам воздействия (химио- и лучевой терапии), хотя по сравнению с плоскоклеточным РНГ характеризуется более высоким риском отдаленного метастазирования. Согласно уточненной классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 2 гистологических подтипа этой опухоли: дифференцированный (кератинизирующий) и недифференцированный (некератинизирующий) рак. Недифференцированный РНГ составляет более 97 % всех случаев, и именно он ассоциирован с ВЭБ [6, 10]. О связи между ВЭБ и РНГ свидетельствует то, что в опухолевых клетках обнаруживаются транскрипты ДНК ВЭБ [3, 11]. Есть данные, что за несколько лет до клинического проявления РНГ у пациентов выявляют повышенные титры антител к ВЭБ. В свое время A. Gu и соавт. предположили, что у людей с высоким риском развития РНГ наблюдается повышенный уровень антител к ВЭБ,

однако различий в уровнях антител к ВЭБ между здоровой контрольной популяцией и членами семей больных РНГ выявлено не было [12]. В свою очередь, результаты исследований, основанных на секвенировании нового поколения, показали, что некоторые распространенные штаммы ВЭБ связаны с повышенным риском развития РНГ у пациентов из Южного Китая [13, 14]. Также обнаружена связь между вариациями генома вируса ВЭБ и чувствительными к РНГ однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в локусе HLA [14]. Это предполагает, что существует сложное взаимодействие генетических и вирусных факторов, участвующих в патогенезе РНГ.

В РНГ наблюдается латентность II типа, характерная для большинства эпителиальных клеток, тогда как латентность III типа связана с лимфомами. Ключевую роль здесь играют экспрессия латентных белков, в частности EBER1/2, EBNA1, LMP1, LMP2, BARF1, и некодирующие РНК множественного сплайсинга, а также ряд микроРНК в областях BART. Несколько скрытых генов, таких как *LMP1* и *LMP2*, гетерогенно экспрессируются в опухоли или во время ее прогрессии, в то время как *EBERs* и *EBNA1* постоянно обнаруживаются во всех раковых клетках [3, 6].

Результаты исследований также показали, что множественные вирусные латентные гены способствуют онкогенезу РНГ, создавая различные признаки рака. В последние три десятилетия онкогенные свойства этих скрытых генов и их вклад в онкогенез РНГ были тщательно изучены на эпителиальных клеточных линиях [3, 6]. Среди скрытых продуктов гена EBNA1 является единственным белком, который экспрессируется во всех злокачественных опухолях, ассоциированных с ВЭБ: он необходим для управления репликацией и митотической сегрегацией эписом ВЭБ, т. е. для поддержания геномов ВЭБ в латентно инфицированных клетках. Кроме того, есть доказательства того, что EBNA1 играет большую роль в обеспечении выживания клеток при повреждении ДНК, вызывая генетическую нестабильность и транскрипционную активацию различных клеточных генов [15].

В дополнение к EBNA1 во всех ВЭБ-положительных раковых клетках обнаруживают обильные непוליаденилированные РНК, такие как EBER1 и EBER2. В латентно инфицированных эпителиальных клетках EBERs связываются с аутоантигеном La и рибосомным белком L22 с образованием рибонуклеопротеиновых частиц [15]. Результаты некоторых исследований показали, что эти некодирующие РНК способствуют росту опухоли, стимулируя секрецию аутокринного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и активируя путь транскрипционного ядерного фактора NF-κB. Путь NF-κB регулирует иммунный ответ, воспаление, рост и выживание клеток с помощью активации LMP1, который является мощным активатором как канонических,

так и неканонических путей NF-κB. Конститутивная активация NF-κB ВЭБ приводит к онкогенезу благодаря стимуляции экспрессии антиапоптотических генов и факторов, которые способствуют уклонению от иммунного ответа и пролиферации клеток [16–19].

В клетках РНГ в избытке экспрессируются мультиплицированные длинные некодирующие транскрипты и вирусные микроРНК из области *VamH1 A* генома ВЭБ. Согласно данным литературы miR-BARTS, кодируемые ВЭБ, нацелены на множество вирусных и клеточных генов, чтобы облегчить латентность этого вируса, способствовать пролиферации клеток, повышать инвазивность, индуцировать нестабильность генома, ингибировать апоптоз и ослаблять иммунный ответ хозяина [3, 20, 21]. Результаты недавних исследований также показали, что длинные некодирующие РНК (например, *RPMS1*) могут эпигенетически регулировать экспрессию клеточных генов и поддерживать латентность ВЭБ, вмешиваясь в механизм ремоделирования хроматина, что впоследствии способствует онкогенезу РНГ [22, 23]. Белок *BARF1*, кодируемый фрагментом *Vam H1-A*, является гомологом рецептора колониестимулирующего фактора 1 человека (*CSF1*). Считается, что этот секретируемый вирусный белок усиливает онкогенность РНГ за счет активации сигнальной оси *CSF-1*, подавления апоптоза путем активации *BCL-2* и усиления экспрессии *NF-κB*, *RELA* и циклина *D1* [24].

LMP1 является ключевым онкобелком, кодируемым ВЭБ, который действует как мощный активатор множественных сигнальных каскадов, таких как *NF-κB*, *MAPK*, *JNK/AP1* и фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*), для создания множественных признаков рака [11, 25]. В случае наличия *LMP1* в преинвазивных поражениях возможны трансформация эпителиальных клеток носоглотки и инициация опухоли [26]. Этот онкобелок может усиливать свойства самообновления, таким образом способствовать фенотипу раковых клеток-предшественников в субпопуляции раковых клеток, тем самым стимулируя прогрессирование РНГ [25, 27].

LMP2A — еще один интегральный мембранный белок, способствующий формированию стволовых свойств и различных онкогенных фенотипов, регулируя множество сигнальных путей, таких как *PI3K/AKT*, *ERK* и *RhoA* [25, 27, 28]. В отличие от *LMP2A* функция *LMP2B*, кодируемая альтернативным первым экзоном гена *LMP2*, остается неизвестной.

С учетом вышеупомянутых онкогенных свойств латентных генных продуктов ВЭБ и уникальных взаимодействий данного вируса и клеток воздействие на эти латентные белки и индукция литической реактивации считаются возможными подходами к лечению ВЭБ-ассоциированного РНГ.

Цель исследования — определить роль ВЭБ в выявлении первичного очага у пациентов с метастазами

плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага (НПО).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 151 пациента с метастазами в шейных лимфатических узлах (ЛУ) из НПО, получавшего в 2014–2024 гг. лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Проведено обследование: компьютерная томография (КТ) головы и шеи, грудной клетки и брюшной полости, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), а также эндоскопия глотки, гортани, трахеи, бронхов и пищевода. Также выполнено тестирование на специфический и/или суррогатный маркер ВЭБ. Для подтверждения злокачественности заболевания проведены цитологическое исследование ЛУ шеи, диагностическая биопсия ЛУ шеи и мультифокальная биопсия основания языка и носоглотки. У всех пациентов, которым выполняли биопсию предполагаемого первичного очага, он не подтвердился. По данным морфологического исследования у всех больных выявлен плоскоклеточный рак.

Клинические данные из медицинских карт пациентов использовались для определения возраста, пола и факторов риска, связанных с употреблением табака и алкоголя. Клиническое наблюдение не входило в задачи исследования.

Результаты

Для повышения точности выявления первичного очага и выбора тактики лечения на ранних стадиях заболевания мы определяли маркеры ДНК ВЭБ и антитела иммуноглобулина G к нуклеарному антигену ВЭБ в сыворотке крови.

Проведено количественное измерение вирусной ДНК. Число копий ДНК ВЭБ в образцах плазмы крови больных и доноров крови определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). ДНК из диплоидных клеток *Namalwa*, содержащих 2 интегрированных вирусных генома, использовалась для построения калибровочных кривых, которые основывались на соотношении 3,3 пг геномной ДНК к 1 копии вирусной ДНК. При ПЦР-РВ праймерами для фрагмента 76 пн в области *VamH1W* вирусной ДНК (GenBank ID: V01555) были смысловой праймер *W44F* (5'-CCCAACACTCCACCACACC), антисмысловой праймер *W-119R* (5'-TCTTAGGAGCTGTCCGAGGG) и флуоресцентный зонд *W-67T* (5'-FAM-CACACTACACACCCACCCGCTCTC-RTQ1).

Реакцию проводили в 96-луночных планшетах с использованием прибора *CFX96* (Bio-Rad Laboratories, США) в 50 мкл реакционной смеси («Синтол», Россия), содержащей 0,3 мкМ каждого праймера, 25 нМ флуоресцентного зонда, 4 мМ $MgCl_2$, 200 мкМ каждого

dNTP, 1 ед. Таq-полимеразы и 10 мкл раствора ДНК в 10 мМ буфере Tris HCl (pH 8,0) с 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (что соответствует 50 мкл плазмы). В каждый анализ включали 2 отрицательных контроля (образцы, не содержащие ДНК). Условия ПЦР были следующими: денатурация при 95 °С в течение 5 мин, 40 циклов при 95 °С в течение 15 с и 56,5 °С в течение 30 с. Данные ПЦР-РВ анализировали с помощью программного обеспечения CFX Manager (Bio-Rad Laboratories, США).

На основе результатов тестирования здоровых доноров крови при диагностике неороговевающего РНГ в качестве порогового значения принято 100 копий ДНК ВЭБ в 1 мл плазмы.

У 33 (21,8 %) пациентов для выявления первичного РНГ, а также для анализа динамики опухолевого процесса во время и после лечения определяли ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

Характеристика пациентов с раком носоглотки представлена в табл. 1.

У большинства пациентов было заболевание N3b стадии (48,5 % случаев), реже всего встречался РНГ N2b–3a стадии (18,2 % случаев). В основном поражение наблюдалось в ЛУ верхней трети шеи. Мужчин было в 2 раза больше, чем женщин. Чаще всего встречались опухоли низкой степени дифференцировки. Курение отмечалось у 18 (54,6 %) пациентов. Средний возраст больных составил 50,0 ± 11,2 года.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с ВЭБ и отрицательным p16-статусом представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с РНГ, ВЭБ-положительным и p16-отрицательным статусами составила 52,4 % (медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 45,3 % (медиана выживаемости – 36,3 мес).

Из 33 пациентов 12 (36,4 %) больных живы без рецидива и метастазов, умерли 15 (45,5 %) больных, прогрессирование заболевания отмечено в 19 (57,6 %) случаях (табл. 3).

Обсуждение

Вирус Эпштейна–Барр обнаружен более 50 лет назад, а его ДНК полностью секвенирована в 1984 г. Широкое распространение инфекции ВЭБ свидетельствует о тесном взаимодействии этого вируса и иммунной системы в связи с бессимптомной пожизненной инфекцией, находящейся в компартменте В-клеток памяти. Нарушение этого взаимодействия, например при различных формах иммуносупрессии, приводит к возникновению ВЭБ-ассоциированных В-клеточных опухолей. Вклад ВЭБ в развитие РНГ и метастазов из НПО менее ясен, но, как мы описывали ранее, скорее всего, является следствием аномального установления латентности вируса в эпителиальных клетках,

Таблица 1. Характеристика пациентов с раком носоглотки, вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом

Table 1. Characteristics of the patients with nasopharyngeal cancer, Epstein–Barr virus and negative p16 status

Показатель Parameter	Абс. Abs.	%
Пол: Sex:		
мужской male	22	66,7
женский female	11	33,3
Курение Smoking	18	54,6
Степень поражения регионарных лимфатических узлов: Regional lymph node metastasis stage:		
N1	8	24,2
N2a–3a	6	18,2
N3b	16	48,5
Локализация опухолевого поражения лимфатических узлов: Location of metastases in the lymph nodes:		
верхняя треть шеи upper third of the neck	8	24,2
средняя треть шеи middle third of the neck	3	9,1
нижняя треть шеи (верхний, средний, нижний уровни) lower third of the neck (upper, medial, lower levels)	8	24,2
Степень дифференцировки опухоли: Tumor differentiation grade:		
G ₁	8	24,2
G ₂	6	18,2
G ₃	19	57,6

Таблица 2. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с раком носоглотки, вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом, среднее значение ± стандартное отклонение %

Table 2. Overall survival and progression-free survival of patients with nasopharyngeal cancer, Epstein–Barr virus and negative p16 status, mean ± standard deviation %

Срок наблюдения, лет Follow-up period, years	Общая выживаемость Overall survival	Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival
1	75,8 ± 7,5	81,8 ± 6,7
3	63,6 ± 8,4	55,6 ± 8,9
5	52,4 ± 9,1	45,3 ± 9,0

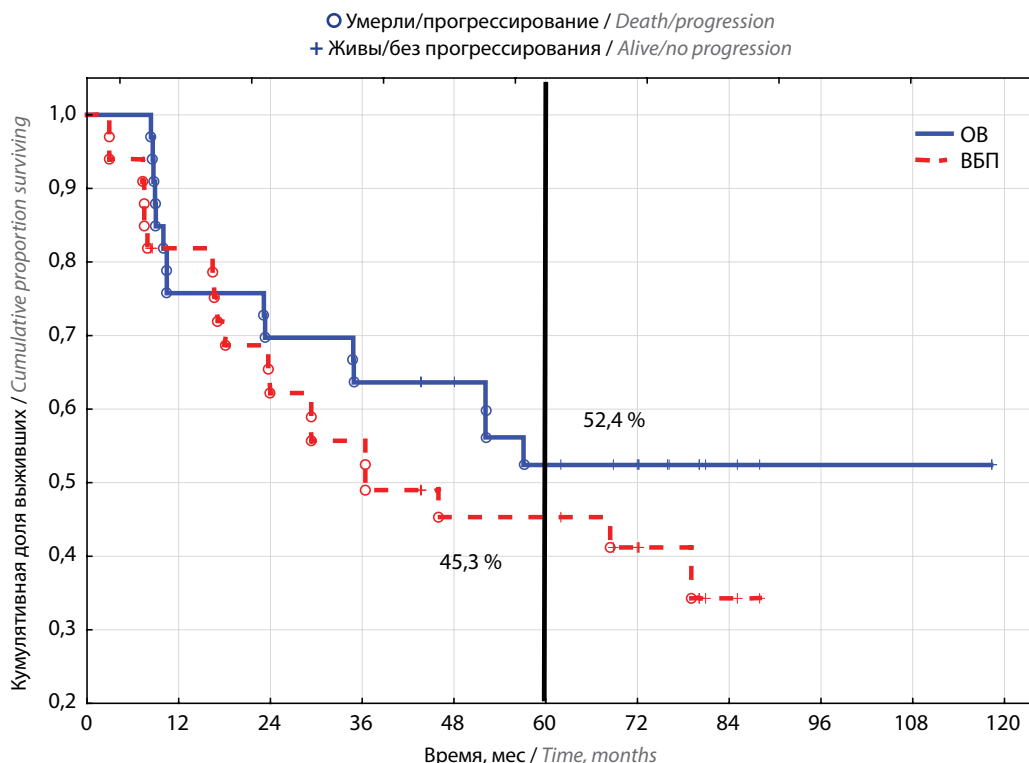


Рис. 1. Выживаемость пациентов с вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом (метод Карлана–Майера). ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования

Fig. 1. Survival of patients with Epstein–Barr virus and negative p16 status (Kaplan–Meier method). OS – overall survival; PFS – progression-free survival

Таблица 3. Состояние пациентов с вирусом Эпштейна–Барр и отрицательным p16-статусом (n = 33)

Table 3. Condition of patients with Epstein–Barr virus and negative p16 status (n = 33)

Исход Outcome	Абс. Abs.	%
Живы без рецидива и метастазов Alive without recurrence and metastases	12	36,4
Живы с рецидивом (поражение регионарных лимфатических узлов) Alive with recurrence (regional lymph node metastasis)	6	18,2
Умерли от рака Died from cancer	13	39,4
Умерли во время лечения Died during treatment	2	6
Умерли (всего) Died (total)	15	45,5
Прогрессирование заболевания Disease progression	19	57,6

которые уже подверглись предраковым генетическим изменениям. Каковы бы ни были природа этих взаимодействий и точная роль ВЭБ в канцерогенном процессе, очевидно, что существует возможность использовать данную связь для повышения эффективности терапии.

Новые терапевтические подходы, использующие реактивацию вируса [29], генную терапию [30] и терапевтическую вакцинацию [31], способствуют повышению эффективности лечения ВЭБ-ассоциированных опухолей.

Заключение

Определение специфического и/или суррогатного маркера ВЭБ является важной диагностической опцией при метастатическом плоскоклеточном раке из НПО. Для того чтобы не пропустить клинически скрытый РНГ, необходимы междисциплинарное взаимодействие и количественная оценка ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Epstein M.A., Achong B.G., Barr V.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964;283(7335):702–3. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7
2. Tsao S.W., Tsang C.M., Lo K.W. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1732):20160270. DOI: 10.1098/rstb.2016.0270
3. Young L.S., Yap L.F., Murray P.G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016;16(12):789–802. DOI: 10.1038/nrc.2016.92
4. Lo K.W., To K.F., Huang D.P. Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell* 2004;5(5):423–8. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00119-9
5. Chen Y.P., Chan A.T.C., Le Q.T. et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394(10192):64–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0
6. Tsao S.W., Tsang C.M., To K.F., Lo K.W. The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015;235(2):323–33. DOI: 10.1002/path.4448
7. Thompson L.D. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007;1(1):81–6. DOI: 10.1007/s12105-007-0012-7
8. Global Cancer Observatory. *Cancer Today*. Available at: <http://gco.iarc.fr>
9. Micheau C., Rilke F., Pilotti S. Proposal for a new histopathological classification of the carcinomas of the nasopharynx. *Tumori* 1978;64(5):513–8. DOI: 10.1177/030089167806400509
10. Raab-Traub N. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 2002;12(6):431–41. DOI: 10.1016/s1044579x0200086x
11. Raab-Traub N. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving role for the Epstein–Barr virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;390(Pt 1): 339–63. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_14
12. Gu A.D., Lu L.X., Xie Y.B. et al. Clinical values of multiple Epstein–Barr virus (EBV) serological biomarkers detected by xMAP technology. *J Transl Med* 2009;7:73. DOI: 10.1186/1479-5876-7-73
13. Hui K.F., Chan T.F., Yang W. et al. High risk Epstein–Barr virus variants characterized by distinct polymorphisms in the EBV locus are strongly associated with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2019;144(12):3031–42. DOI: 10.1002/ijc.32049
14. Xu M., Yao Y., Chen H. et al. Genome sequencing analysis identifies Epstein–Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet* 2019;51(7):1131–6. DOI: 10.1038/s41588-019-0436-5
15. Frappier L. EBNA1. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391:3–34. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_1
16. Nanbo A., Yoshiyama H., Takada K. Epstein–Barr virus-encoded poly(A)-RNA confers resistance to apoptosis mediated through Fas by blocking the PKR pathway in human epithelial intestine 407 cells. *J Virol* 2005;79(19):12280–5. DOI: 10.1128/JVI.79.19.12280-12285.2005
17. Iwakiri D., Sheen T.S., Chen J.Y. et al. Epstein–Barr virus-encoded small RNA induces insulin-like growth factor 1 and supports growth of nasopharyngeal carcinoma-derived cell lines. *Oncogene* 2005;24(10):1767–73. DOI: 10.1038/sj.onc.1208357
18. Samanta M., Iwakiri D., Takada K. Epstein–Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene* 2008;27(30):4150–60. DOI: 10.1038/onc.2008.75
19. Li Z., Duan Y., Cheng S. et al. EBV-encoded RNA via TLR3 induces inflammation in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget* 2015;6(27):24291–303. DOI: 10.18632/oncotarget.4552
20. Lo A.K., Dawson C.W., Jin D.Y., Lo K.W. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2012;227(4):392–403. DOI: 10.1002/path.4025
21. Skalsky R.L., Cullen B.R. EBV noncoding RNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* (2015);391:181–217. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_6
22. Verhoeven R.J.A., Tong S., Mok B.W. et al. Epstein–Barr virus BART long non-coding RNAs function as epigenetic modulators in nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol* 2019;9:1120. DOI: 10.3389/fonc.2019.01120
23. Marquitz A.R., Mathur A., Edwards R.H., Raab-Traub N. Host gene expression is regulated by two types of noncoding RNAs transcribed from the Epstein–Barr virus BamHI a rightward transcript region. *J Virol* 2015;89(22):11256–68. DOI: 10.1128/JVI.01492-15
24. Hoebe E.K., Le Large T.Y., Greijer A.E., Middeldorp J.M. BamHI-A rightward frame 1, an Epstein–Barr virus-encoded oncogene and immune modulator. *Rev Med Virol* 2013;23:367–83. DOI: 10.1002/rmv.1758
25. Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol* 2012;22(2):144–53. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.01.004
26. Pathmanathan R., Prasad U., Sadler R. et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein–Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(11):693–8. DOI: 10.1056/NEJM199509143331103
27. Port R.J., Pinheiro-Maia S., Hu C. et al. Epstein–Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells. *J Pathol* 2013;231(3):367–77. DOI: 10.1002/path.4245
28. Cen O., Longnecker R. Latent membrane protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;391:151–80. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_5
29. Wildeman M.A., Novalic Z., Verkuijlen S.A. et al. Cytolytic virus activation therapy for Epstein–Barr virus-driven tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(18):5061–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0574
30. Li J.H., Shi W., Chia M. et al. Efficacy of targeted FasL in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2003;8(6):964–73. DOI: 10.1016/j.ymthe.2003.08.018
31. Taylor G.S., Jia H., Harrington K. et al. A recombinant modified vaccinia ankara vaccine encoding Epstein–Barr virus (EBV) target antigens: a phase I trial in UK patients with EBV-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5009–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1122-T

Вклад авторов

К.А. Золотарев: подбор и обзор литературы по теме статьи, обработка данных, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала;

А.М. Мудунов: проведение операций, обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Ю.В. Алымов: обзор литературы по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, научное редактирование;

О.А. Саприна: проведение операций, обзор литературы по теме статьи;

Н.Н. Татинця: подбор литературы по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Zolotarev: selection and review of literature on the topic of the article, data processing, article writing, preparation of illustrative material;

A.M. Mudunov: conducting operations, reviewing the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, editing;

Yu.V. Alymov: review of the literature on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, scientific editing;

O.A. Saprina: conducting operations, a review of the literature on the topic of the article;

N.N. Tatintsyay: selection of literature on the topic of the article, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Золотарев / K.A. Zolotarev: <https://orcid.org/0000-0002-9015-7030>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

О.А. Саприна / O.A. Saprina: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1812>

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

Н.Н. Татинця / N.N. Tatintsyay: <https://orcid.org/0009-0007-7905-2522>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The research protocol was approved by the ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 16.08.2025. **Принята к публикации:** 30.09.2025. **Опубликована онлайн:** 18.03.2026.

Article submitted: 16.08.2025. **Accepted for publication:** 30.09.2025. **Published online:** 18.03.2026.