

# Частота вирусассоциированного рака полости носа и околоносовых пазух в Архангельской области

М. Ю. Верещагин<sup>1</sup>, А. У. Минкин<sup>2</sup>, М. В. Макарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»;  
Россия, 163045 Архангельск, просп. Обводный канал, 145, корп. 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 163000 Архангельск, просп. Троицкий, 51

Контакты: Михаил Юрьевич Верещагин [vermischell@mail.ru](mailto:vermischell@mail.ru)

**Цель исследования** – оценить частоту инфицированности вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусом герпеса, вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ) больных раком полости носа и околоносовых пазух в Архангельской области.

**Материалы и методы.** Обследованы 100 больных, проходивших лечение в ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» в 2010–2015 гг. Для молекулярно-биологического анализа проводили забор образцов из операционного материала. Из гомогената ткани опухоли выделяли ДНК вирусов. Амплификацию с последующей детекцией ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты и заключение.** В 36 % выявлена инфицированность ВЭБ, на 2-м месте по частоте – ЦМВ или вирус герпеса 6-го типа – по 21 %. ВЭБ как моноинфекция зафиксирован у 20 %, ВПЧ 16-го типа – у 6 %, в остальных случаях выявлена микст-инфекция: ВЭБ и вирус герпеса 6-го типа – в 2 %, ЦМВ и ВЭБ – в 5 %, ВЭБ, вирус герпеса 1-го и 2-го типов – в 1 %, ВЭБ, ЦМВ и вирус герпеса 6-го типа – в 3 %, ВПЧ 16-го типа, вирус герпеса 1-го и 2-го типов – в 3 %, ВПЧ 6-го и 16-го типов – в 7 %. Ассоциации вирусов не встречались при I стадии опухоли, при II стадии они обнаружены в 1 % случаев, при III стадии – в 11 %, при IV – в 9 %.

После специального лечения у 11 (30,5 %) больных, инфицированных ВЭБ, выявлены регионарные метастазы, у 5 (13,9 %) – рецидивы, причем при ассоциации ВЭБ и вируса герпеса 6-го типа отдаленное метастазирование наблюдали в 100 % случаев, при ассоциации ВЭБ, ЦМВ и вируса герпеса 6-го типа рецидив развился в 100 % случаев, а отдаленные метастазы – в 75 %.

**Ключевые слова:** рак полости носа и околоносовых пазух, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса, цитомегаловирус

**Для цитирования:** Верещагин М. Ю., Минкин А. У., Макарова М. В. Частота вирусассоциированного рака полости носа и околоносовых пазух в Архангельской области. Опухоли головы и шеи 2018;8(4):56–60.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-56-60

## Prevalence of virus-associated cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in the Arkhangelsk Region

M. Yu. Vereschagin<sup>1</sup>, A. U. Minkin<sup>2</sup>, M. V. Makarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 145 Obvodny Kanal Ave., Arkhangelsk 163045, Russia;

<sup>2</sup>Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163000, Russia

**The study objective** is to evaluate the prevalence of Epstein–Barr virus (EBV), herpes virus, human papillomavirus (HPV), and cytomegalovirus (CMV) infection among patients with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in the Arkhangelsk Region.

**Materials and methods.** We examined surgical specimens from 100 patients treated in the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary between 2010 and 2015. Tissue homogenates were used for DNA isolation. DNA amplification with subsequent detection was performed using polymerase chain reaction.

**Results and conclusion.** The 36 % of study participants were infected with EBV; the second most common viral pathogens were CMV and human herpes virus type 6 (HHV-6), both found in 21 % of cases. Mono-infection was observed in less than one-third of patients (20 % – EBV, HPV type 16 – 6 %), whereas the remaining participants had mixed infections: EBV + HHV-6 (2 %), CMV + EBV (5 %), EBV + herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV-1,2) (1 %), EBV + CMV + HHV-6 (3 %), HPV type 16 + HSV-1,2 (3 %), and HPV type 6 + HPV type 16 (7 %). None of the patients with stage I cancer had mixed infections, whereas participants with stage II, III, and IV cancer demonstrated mixed infections in 1 %, 11 %, and 9 % of cases respectively.

After specific treatment, 11 patients (30.5 %) infected with EBV developed regional metastases and 5 patients (13.9 %) had relapses. All patients simultaneously infected with EBV and HHV-6 had distant metastases. Combination of EBV, CMV, and HHV-6 resulted in relapses in 100 % of cases and distant metastasis in 75 % of cases.

**Key words:** cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, human papillomavirus, Epstein–Barr virus, herpes virus, cytomegalovirus

**For citation:** Vereschagin M.Yu., Minkin A.U., Makarova M.V. Prevalence of virus-associated cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in the Arkhangelsk Region. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(4):56–60.

## Введение

Заболеваемость раком полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП) в Российской Федерации и за рубежом в настоящее время имеет тенденцию к росту [1]. В последнее десятилетие темп прироста приблизительно составляет 2,1 % в год в России в целом [2] и около 3,6 % в Архангельской области.

Принято считать, что все злокачественные новообразования, в частности рак ПН и ОНП, развиваются на фоне предраковых состояний вследствие бытовых и профессиональных вредностей. К факторам риска относятся работа на вредном производстве, экологически неблагоприятные условия окружающей среды, наличие вредных привычек, иммунодефицита и др. Наряду с этими традиционными факторами в патогенезе злокачественных опухолей возможно участие вирусов. Так, В.Э. Гурцевич и соавт. показали, что более чем у 70 % пациентов рак ПН и ОНП ассоциирован с инфицированием вирусами [3]. Установлено, что такие злокачественные новообразования, как назофарингеальная карцинома, лейомиосаркома, лимфома Беркитта, назальная ТНК-клеточная лимфома и др., ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [4–7]. В работе Н. zur Hausen (1999) было показано, что более чем в 15 % случаев этиологическими агентами новообразований являются вирусы [8].

Патогенетический механизм развития опухоли включается после того, как вирус проникает в клетки базального слоя эпителия и запускает каскад клеточной пролиферации посредством воздействия на регуляторные механизмы, внедряя свой геном в ДНК клеток человека. Только после открытия этого факта удалось выделить вирус из опухолевой клетки, подтвердив вирусную теорию онкогенеза.

Сегодня для выявления носителей вируса папилломы человека (ВПЧ) и определения его типа приме-

няют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и гибридизацию *in situ* [9]. В настоящее время типировано более 70 разновидностей ВПЧ. Они сходны по геномной организации и различаются лишь по степени гомологичности последовательности полинуклеотидов. Все известные типы ВПЧ найдены в первично-доброкачественных и злокачественных новообразованиях ПН и ОНП. Следует отметить, что каждый тип характеризуется определенной клинической спецификой поражений.

У пациентов с благоприятным течением рака ПН и ОНП, по данным литературы, чаще всего обнаруживают ВПЧ 11-го типа [10], у пациентов с агрессивным течением – ВПЧ 6-го и 8-го типов [7, 9]. Однако существует мнение, что каких-либо корреляций между типами вируса (6-м или 11-м) и тяжестью течения злокачественных опухолей ПН и ОНП нет [6].

Все вышеизложенное обусловило актуальность изучения роли вирусного компонента в онкогенезе злокачественных опухолей ПН и ОНП.

**Цель исследования** – оценить инфицированность ВЭБ, цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами герпеса человека и ВПЧ больных раком ПН и ОНП в Архангельской области.

## Материалы и методы

Объектом исследования стали 100 больных раком ПН и ОНП, проходивших лечение в хирургическом отделении № 3 ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» в 2010–2015 гг. (46 мужчин, 54 женщины). Минимальный возраст женщин составил 20 лет, мужчин – 42 года, максимальный возраст – соответственно 78 и 79 лет. С учетом малого количества пациентов моложе 49 лет (1 мужчина, 4 женщины) эту группу по возрасту дальше не дробили (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение пациентов с раком полости носа и околоносовых пазух по полу и возрасту, абс.

**Table 1.** Distribution of patients with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses according to their age and gender, abs.

Пол Gender	20–49 лет 20–29 years	50–59 лет 50–59 years	60–69 лет 60–69 years	70–79 лет 70–79 years	Всего Total
Мужчины* Male*	1	3	11	31	46
Женщины Female	4	4	12	34	54
<b>Всего</b> <b>Total</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

\*Все различия по возрасту между мужчинами и женщинами статистически незначимы ( $p = 0,07$ ).

\*All differences between men and women were statistically insignificant ( $p = 0.07$ ).

Для молекулярно-биологического анализа проводили забор образцов из операционного материала. Из гомогената ткани опухоли выделяли ДНК вирусов с использованием набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I—Large Volume на приборе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария). Амплификацию с последующей детекцией ДНК проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на термоциклере Rotor Gene 6000 (Qiagen, Германия). Определяли ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов) и низкого канцерогенного риска (6-го и 11-го типов), вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ и вируса герпеса человека 6-го типа.

Различия между изучаемыми группами были оценены с помощью параметрических (t-критерия Стьюдента для независимых выборок) и непараметрических (U-критерия Манна–Уитни) методов для количественных величин. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программы SPSS версии 17.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Опухоли I–II стадии выявлены у 21 пациента, а распространенные опухоли III–IV стадии — у 79 (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение пациентов с раком полости носа и околоносовых пазух по стадиям заболевания,  $n = 100$

**Table 2.** Distribution of patients with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses according to their tumor stage,  $n = 100$

Стадия опухоли Tumor stage	Характеристика опухоли по классификации TNM TNM stage	Число случаев, абс. Number of cases, abs.
I	T1N0M0	5
II	T2N0M0	16
III	T2N1M0	25
	T3N0M0	11
	T3N1M0	9
IV	T3N2M0	18
	T4N0M0	16

У 41 пациента диагностировали плоскоклеточный рак, у 16 — веретенноклеточный рак, у 13 — аденокарциному, у 30 — низкодифференцированный рак. При морфологическом исследовании установлено, что в 31 случае злокачественный процесс возник на фоне ранее существовавшего полипозного риносинусита. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов

(Ib — III уровней) было выявлено у 12 больных при первичном обращении.

Вирусологическая характеристика образцов приведена в табл. 3. В 36 % случаев обнаружен ВЭБ, на 2-м месте по частоте — инфицирование ЦМВ или вирусом герпеса человека 6-го типа — по 21 % соответственно. ВЭБ как моноинфекция был выявлен у 20 %, ВПЧ 16-го типа — у 6 %, в остальных случаях встречались микстинфекции в следующих сочетаниях: ВЭБ и вирус герпеса человека 6-го типа — в 2 %, ЦМВ и ВЭБ — в 5 %, ВЭБ, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов — в 1 %, ВЭБ, ЦМВ и вирус герпеса человека 6-го типа — в 3 %, ВПЧ 16-го типа, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов — в 3 %, комбинация ВПЧ 6-го и 16-го типов — в 7 %. Ассоциации вирусов при I стадии рака не встречались, при II стадии определены в 1 случае, при III стадии — в 11, при IV — в 9.

**Таблица 3.** Результаты исследования образцов ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции,  $n = 100$

**Table 3.** Results of polymerase chain reaction for tumor tissue samples,  $n = 100$

Результат Result	Число случаев, абс. Number of cases, abs.
Вирус папилломы человека 16-го типа (высокого канцерогенного риска) Human papillomavirus type 16 (high oncogenic risk)	11
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов Herpes simplex virus types 1 and 2	5
Вирус герпеса человека 6-го типа Human herpes virus type 6	21
Цитомегаловирус Cytomegalovirus	21
Вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr Virus	36
Вирусы не обнаружены No viruses detected	6

После специального лечения регионарные метастазы наблюдались у 11 (30,5 %) больных, инфицированных ВЭБ, рецидивы — у 5 (13,9 %) таких пациентов, причем самые агрессивные формы злокачественных опухолей ПН и ОНП диагностированы при ассоциации нескольких вирусов. Так, при ассоциации ВЭБ и вируса герпеса человека 6-го типа отдаленное метастазирование наблюдали в 100 % случаев, при ассоциации ВЭБ, ЦМВ и вируса герпеса человека 6-го типа рецидивы также регистрировали в 100 % случаев, а отдаленные метастазы — в 75 %, причем летальность в течение 1 года после проведения курса лечения среди таких пациентов превышала 50 %. ВПЧ чаще выявляли у пациентов без рецидивов и отдаленных метастазов ( $n = 9$ ).

### Обсуждение и заключение

Потенциальный риск онкогенеза несут ассоциации ВПЧ с вирусом простого герпеса, ЦМВ и ВЭБ. Анализ взаимосвязи носительства ВПЧ и ВЭБ с клинико-морфологическими показателями у больных раком ПН и ОНП позволил установить, что частота выявления ВПЧ составляет примерно 20,4 % [6], что соответствует полученным нами данным.

Диапазон типов ВПЧ, обнаруженных в опухолевой ткани, взаимосвязан со стадией заболевания [4]. При III стадии рака ПН и ОНП наблюдался более широкий спектр типов ВПЧ, чем при II стадии. В нашем исследовании у 20 из 21 пациента с микст-инфекциями зарегистрирована III или IV стадия заболевания.

У 9 (20,5 %) пациентов была выявлена инфицированность эпителия ПН и ОНП ВПЧ 6-го типа. По данным литературы, у пациентов, инфицированных этим типом вируса, риск развития рака увеличивается в 8 раз [10].

Роль ВПЧ как мощного канцерогена, тропного к слизистой оболочке полости рта, W. Kruaysawat и соавт. исследовали методом ПЦР в 102 образцах (81 — плоскоклеточная карцинома, 21 — гиперплазия слизистой оболочки ПН). ВПЧ был выявлен в 49 % случаев. ВПЧ 18-го типа обнаружили только в карциномах, в то время как ВПЧ 16-го типа — чаще в папилломатозных гиперплазиях и гораздо реже в карциномах [11]. Эти данные соответствуют полученным нами результатам, поэтому мы считаем, что положение о роли инфицированности вирусами в развитии рака полости рта справедливо и для рака ПН и ОНП.

В ходе настоящего исследования была выявлена достаточно высокая частота развития морфологически установленного рака ПН и ОНП на фоне инфицирования вирусами (94 %), однако в связи с малочисленностью пациентов, включенных в нашу выборку, для окончательного подтверждения выявленной взаимосвязи требуются дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. С. 17–22. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidty and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2017. Pp. 17–22. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2014. С. 11–53. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidty and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2014. Pp. 11–53. (In Russ.)].
3. Гурцевич В.Э., Степина В.Н., Сеньюта Н.Б. и др. Гуморальный иммунный ответ к вирусу Эпштейна–Барр в диагностике рака носоглотки (обзор литературы и 30-летний опыт собственных исследований). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2011;22(2):20–30. [Gurtsevich V.E., Stepina V.N., Senyuta N.B. et al. Humoral immune response to Epstein–Barr virus in diagnostics of nasopharyngeal carcinoma (review of references and 30-year experience of own studies). Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2011;22(2):20–30. (In Russ.)].
4. Гурцевич В.Э., Сеньюта Н.Б., Кондратова В.Н. и др. Диагностическая значимость уровней ДНК и антигенов к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр в плазме крови больных раком носоглотки в неэндемическом регионе. Успехи молекулярной онкологии 2015;2(2):56–62. [Gurtsevich V.E., Senyuta N.B., Kondratova V.N. et al. Diagnostic significance of DNA and antibodies against capsid antigens of anti-Epstein–Barr virus antibodies levels in blood plasma of nasopharyngeal carcinoma patients from non-endemic region. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2015;2(2):56–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.56-62.
5. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. et al. Human Herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. Pp. 987–1001.
6. Gale N., Poljak M., Kambic V. et al. Nasal papillomatosis: molecular, histopathological, and clinical evaluation. Virchows Arch 1994;425(3):291–5.
7. Gu A.D., Zeng M.S., Qian C.N. The criteria to confirm the role of Epstein–Barr virus in nasopharyngeal carcinoma initiation. Int J Mol Sci 2012;13(10):13737–47. DOI: 10.3390/ijms131013737. PMID: 23202978.
8. Zur Hausen H. Viruses in human cancer. Eur J Cancer 1999;35(14):1878–85. PMID: 10711230.
9. Cho W.C. Nasopharyngeal carcinoma: molecular biomarker discovery and progress. Mol Cancer 2007;6:1. DOI: 10.1186/1476-4598-6-1. PMID: 17199893.
10. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. Orphanet J Rare Dis 2016;1:23. DOI: 10.1186/1750-1172-1-23. PMID: 16800883.
11. Kruaysawat W., Aekplakorn W., Chapman R.S. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center. J Med Assoc Thai 2010;93(3):278–84. PMID: 20420101.

**Вклад авторов**

М.Ю. Верещагин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.У. Минкин: разработка дизайна исследования;

М.В. Макарова: статистический анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.

**Authors' contributions**

M.Yu. Vereschagin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.U. Minkin: developing the research design;

M.V. Makarova: statistical analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, editing of the article.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.Ю. Верещагин/M.Yu. Vereschagin: <https://orcid.org/0000-0002-2781-1802>

А.У. Минкин/A.U. Minkin: <https://orcid.org/0000-0001-7384-6734>

М.В. Макарова/M.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0002-9144-3901>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 27.09.2018. **Принята к публикации:** 29.11.2018.

**Article received:** 27.09.2018. **Accepted for publication:** 29.11.2018.