

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР И ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАКОМ ГЛОТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. СЛОНЕВА¹, Г.Б. АДильБАЕВ¹, Е.Б. ҚИСМАЕВ¹, О.Б. ЕШНИЯЗОВ¹, Г.Ж. КЫДЫРБАЕВА¹

¹АО «Казакский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак глотки (РГ) представляет собой злокачественные новообразования в области ротоглотки и носоглотки, которые имеют связь с вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ) и папилломы человека (ВПЧ). Оба вируса обладают онкогенным потенциалом, влияя на патогенез РГ.

ВЭБ, которым инфицировано более 90% населения, может вызывать различные доброкачественные и злокачественные заболевания. ВПЧ, особенно типы 16 и 18, является основным онкогенным фактором рака ротоглотки (РРГ). Белки Е6 и Е7, продуцируемые ВПЧ, нарушают действие супрессоров опухолей p53 и Rb, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток.

ВЭБ активизирует латентные белки и регулирует иммунный ответ, тогда как ВПЧ влияет на контроль клеточного цикла через инактивацию p53 и Rb. РРГ, вызванный ВПЧ, имеет лучший прогноз по сравнению с раком, ассоциированным с ВЭБ, из-за более высокой чувствительности к лечению.

Цель исследования – систематизация данных литературы для оценки диагностической и прогностической значимости ВЭБ и ВПЧ, связанных с РГ, для улучшения программ ранней диагностики и первичной профилактики опухолей головы и шеи.

Методы: Проведен литературный обзор по ключевым словам исследования в базах данных PubMed и MedLine с 2015 года.

Результаты: Исследования показывают, что ВЭБ и ВПЧ имеют важное значение в диагностике и в прогнозировании РГ. Наличие ВЭБ в опухолевых клетках может служить маркером более агрессивного течения болезни, однако в некоторых случаях ассоциируется с лучшими результатами лечения. Пациенты с ВПЧ-положительными опухолями имеют лучшие прогнозы и более благоприятный ответ на лечение по сравнению с ВПЧ-отрицательными случаями. Оба вируса играют важную роль в патогенезе РГ, и их диагностика и характеристика могут существенно повлиять на тактику лечения и прогнозирование исхода заболевания.

Заключение: ВЭБ и ВПЧ играют ключевую роль в патогенезе РГ, однако их механизмы действия и клинические исходы различаются. ВЭБ чаще ассоциируется с РНГ, а ВПЧ — с РРГ, причем последний чаще встречается в западных странах и демонстрирует более благоприятный прогноз. Будущие исследования должны быть направлены на разработку более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения этих вирусов.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус папилломы человека (ВПЧ), рак глотки, диагностика.

Введение: Рак глотки (РГ) — это злокачественные новообразования (ЗНО), возникающие в области ротоглотки и носоглотки. Основными инфекционными агентами, связанными с развитием этих опухолей, являются вирусы Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус папилломы человека (ВПЧ). ВЭБ, который является членом семейства герпесвирусов, и ВПЧ, член семейства папилломавирусов, оказывают разное влияние на патогенез РГ, но оба имеют значительный онкогенный потенциал.

Данные вирусы являются наиболее частой причиной инфекционных онкологических заболеваний. ВПЧ и ВЭБ связаны с 38% всех вирус-ассоциированных ЗНО [1]. Основная доля вирус-ассоциированных видов рака развиваются после длительного латентного периода, который может занимать от 15 до 40 лет [2].

Преимущественный путь передачи ВЭБ — воздушно-капельный. В наши дни стало известно, что распространению ВЭБ также могут способствовать трансплантация органов и переливание крови [2,3].

По данным за 2019 год, ВПЧ вызвал 620 000 случаев онкологических заболеваний среди женщин и 70 000 среди мужчин. Из всех ВПЧ-ассоциированных ЗНО у женщин 93% составляют заболевания шейки матки. В 2022 году рак шейки матки оказался на четвертом месте среди главных причин онкологических заболеваний и смертей от рака среди женщин, с 660 000 новыми случаями заболевания и приблизительно 350 000 летальными исходами по всему миру [4]. ВПЧ связан с более чем 90% случаев РШМ и около 70% случаев рака ротоглотки (РРГ).

По оценкам Международного агентства по исследованию рака (МАИР), во всем мире 10% случаев рака с вирусными инфекциями [5].

ВЭБ и ВПЧ высокого риска были классифицированы как канцерогенные агенты группы 1 (точно установленные) для человека. ВЭБ этиологически связан с лимфомой Беркитта, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой (т.е. носового типа), лимфома Ходжкина, карцинома носоглотки (КН) и лимфоэпителиомоподобная карцинома [6].

ВЭБ, впервые обнаруженный в 1964 году, ассоциируется с рядом ЗНО, включая рак носоглотки (РНГ). РНГ – это одна из наиболее распространенных опухолей головы и шеи, особенно в эндемичных районах, таких как Китай, Юго-Восточная Азия и Северная Африка. ВЭБ вызывает трансформацию эпителиальных клеток носоглотки через активацию латентных белков, таких как латентный мембранный белок-1 (latent membrane protein 1, LMP1), который действует как онкоген, активируя сигнальные пути NF- κ B и JAK/STAT. Эти молекулярные процессы приводят к снижению апоптоза, усилению клеточной пролиферации и миграции клеток

Цель исследования – систематизация данных литературы для оценки диагностической и прогностической значимости ВЭБ и ВПЧ, связанных с РГ, для улучшения программ ранней диагностики и первичной профилактики опухоли головы и шеи.

Материалы и методы: Был проведен литературный обзор научных и клинических исследований из базы PubMed, MedLine по основным ключевым словам и словосочетаниям: «вирус Эпштейна-Барр, ассоциированный с раком глотки», «вирус папилломы человека, ассоциируемый с раком глотки», «диагностическая и прогностическая значимость вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека». В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2015 г. по настоящее время.

Результаты: Предположительно, существует специфическое сочетание варианта ВЭБ и конкретного человека. Тип эукоцитарного антигена необходим для того, чтобы пролиферирующие эпителиальные клетки могли избежать иммунного контроля [7]. Распространение гистологического подтипы назофарингеальной плоскоклеточной карциномы (НПК) и предполагаемые этиологические факторы также различаются в зависимости от географических регионов. Согласно классификации опухолей головы и шеи ВОЗ, НПК подразделяется на 3 основных типа: ороговевающий плоскоклеточный рак (ОПР), неороговевающий рак (НР) и базалоидный плоскоклеточный рак. НК можно разделить на дифференцированные и недифференцированные формы. В эндемичных районах с высокой заболеваемостью до 99,6% опухолей НР имеют подтип ОПР, который более тесно связан с положительным результатом на ВЭБ, чем другие подтипы. В неэндемичных районах с низкой заболеваемостью распространенность подтипа НР значительно ниже, в то время как распространенность ОПР выше, чем в эндемичных регионах. [8].

Для сравнения: в неэндемичных районах с низкой заболеваемостью распространенность подтипов (НР) значительно ниже, тогда как распространенность (ОПР) выше, чем в эндемичных районах.

Предполагается, что инфекция ВПЧ высокого риска является одним из этиологических факторов, вызывающих НК у людей европеоидной расы. В одном из исследований у пациентов с ВПЧ-положительными и ВЭБ-положительными опухолями общая выживаемость была значительно выше, чем у пациентов с ВЭБ/ВПЧ-отрицательными опухолями [9, 10].

Предыдущие исследования вирусных инфекций у НПК в основном сообщали о небольших и гетерогенных группах пациентов, проходивших лечение в 1 или

2 учреждениях. Таким образом, данные о прогностической ценности ВЭБ и ВПЧ у НПК ограничены. Целью этого ретроспективного популяционного исследования было описать статус ВЭБ и ВПЧ в случаях финских НПК и связать их с гистопатологическими подтипами НПК и выживаемостью пациентов.

Имеются данные о зависимости ВПЧ и рака полости рта. По результатам исследования «Распространенность ВПЧ-индуцированного рака полости рта и ротоглотки в Казахстане и его прогностическая значимость», проведенного на базе АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан), анализ заболеваемости ВПЧ среди больных ЗНО полости рта и ротоглотки в Республике Казахстан имеет важное клиническое значение, так как присутствие ВПЧ в опухоли является благоприятным прогностическим признаком течения заболевания. Наибольшие показатели выживаемости у пациентов с ЗНО ротоглотки и полости рта, ассоциированными с ВПЧ (93%), объясняются более высоким ответом на химиотерапию и лучевую терапию по сравнению с пациентами без ВПЧ (82%). Наличие высокого уровня пролиферативной активности белка p16 в опухолях ротоглотки и полости рта также связано с инфекцией ВПЧ и может использоваться в качестве маркера для диагностики ВПЧ-ассоциированных опухолей этих локализаций. Данные результаты послужат разработке методов ранней диагностики и усовершенствованию методов первичной профилактики РГ.

Обсуждение: Почему вирус вызывает рак? Вирусные инфекции являются одной из наиболее частых причин инфекционных раковых заболеваний, составляя около 12-15% всех случаев. ВПЧ и ВЭБ ассоциированы с 38% всех вирус-ассоциированных злокачественных опухолей. Большинство типов рака, связанных с вирусами, развиваются после длительного латентного периода, который может продолжаться от 15 до 40 лет [2, 11, 12].

Онкогенные вирусы включают различные группы ДНК- и РНК-вирусов, которые являются важными, но не всегда достаточными для возникновения всех видов злокачественных опухолей [2]. Общей чертой является то, что рак развивается лишь у небольшого числа людей, длительно инфицированных вирусами, и только после многих лет носительства хронической инфекции [4, 13].

Оба вируса имеют различный механизм воздействия на клеточные процессы. ВЭБ в основном действует через активацию латентных мембранных белков и регуляцию иммунного ответа, тогда как ВПЧ изменяет контроль клеточного цикла через инактивацию p53 и Rb. Исследования показывают, что РРГ, вызванный ВПЧ, имеет лучший прогноз, чем рак, ассоциированный с ВЭБ или классическими факторами риска. Это объясняется более высокой чувствительностью ВПЧ-положительных опухолей к лечению (особенно к химиолучевой терапии).

На данный момент главным подтверждением вирусной природы опухолей является выявление вируса или его компонентов в опухолевых клетках с помощью моноклонального анализа. Этот метод позволяет подтвердить наличие хронической инфекции, предшествующей злокачественной трансформации, а также обнаружить вирусные онкогены, которые способствуют запуску опухолевого процесса.

Вирусный канцерогенез делится на два основных типа: прямой и косвенный. Прямой механизм заключается в том, что после инфицирования вирус сохраняется в клетке как независимый генетический элемент либо в виде эпасомы (как это происходит у вирусов герпеса), либо интегрируется в геном хозяина (например, у ретровирусов или вируса гепатита В). Это может привести к инаktivации генов p53 и pRB, геномной нестабильности, увеличению числа мутаций, изменению длины теломеров, а также нарушению клеточной полярности и образованию miРНК. Косвенный механизм включает хроническое воспаление и оксидативный стресс в нормальных клетках, вызванные продукцией провоспалительных цитокинов инфицированными клетками (например, при вирусе гепатита С), что приводит к длительной антигенной стимуляции. Вирусы также могут вызывать иммуносупрессию в окружающих тканях, разрушая или нарушая функции CD8+ лимфоцитов (например, при ВИЧ, ВЭБ или KSHV) [13-15].

ВПЧ принадлежит к семейству *Papillomaviridae*, и на сегодняшний день известно более 100 типов этих вирусов, которые участвуют в развитии различных заболеваний. Они подразделяются на две группы: низкого и высокого риска. К низкому риску относятся подтипы 6 и 11, которые вызывают образование кожных и аногенитальных кондилом, а также папилломатоз верхних дыхательных путей, редко ведущие к злокачественному преобразованию. Подтипы 16 и 18 относятся к высокому риску и чаще связаны с развитием злокачественных опухолей. Тип 16 в основном ассоциируется с раком ротоглотки (до 95%) и инвазивным раком шейки матки (до 70%), а тип 18 – с плоскоклеточной карциномой различных локализаций. ВПЧ передается контактным и половым путями. Характерной особенностью этого вируса является его способность длительно сохраняться в организме без явных клинических признаков. У 50-60% инфицированных можно выявить антитела к ВПЧ. Естественный процесс развития опухолей, ассоциированных с ВПЧ, обычно занимает от 10 до 30 лет с момента первичного заражения. Патогенез опухолевой прогрессии на фоне ВПЧ-инфекции включает изменения в экспрессии вирусных онкогенов на разных стадиях заболевания, а также накопление мутаций в геноме хозяина. Клинически это проявляется эпителиальными изменениями, такими как CIN-1, CIN-2, CIN-3. Главными онкопротеинами являются Е6 и Е7, которые необходимы для поддержания злокачественного состояния, так как они инактивируют гены ретинобластомы и p53. Это имеет важное значение, поскольку такая инаktivация приводит к повышению уровня p16INK4A (ингибитора циклин-зависимой киназы 2A/опухолевого супрессора 1), который используется в качестве маркера онкогенной ВПЧ-инфекции [13, 16].

Обзор литературы показывает существенные колебания в частоте выявления ВПЧ при заболеваниях полости рта и глотки, которые колеблются от 0 до 100% в разных исследованиях. Так, комплексный анализ 60 исследований, проведенных в различных регионах мира, показал, что более 25% случаев злокачественных опухолей головы и шеи связаны с инфекцией ВПЧ [16, 17].

Диагностика ВЭБ, ассоциированного с РНГ, осуществляется с помощью выявления специфических антител

к ВЭБ, таких как EBNA1 и VCA. ПЦР для выявления ДНК ВЭБ в опухолевой ткани также является стандартным методом диагностики. Для ВПЧ, ассоциированного с РГ, используется ПЦР для выявления ДНК ВПЧ, а также иммуногистохимические методы для выявления белков Е6 и Е7 [18].

Один из основных методов борьбы с заболеванием, связанными с ВПЧ, является первичная профилактика в форме вакцинации против данного вируса.

В 2014 году была утверждена девятивалентная вакцина, которая охватывает пять дополнительных типов ВПЧ (31, 33, 45, 52 и 58). В июне 2020 года FDA расширило показания для применения этой вакцины, разрешив ее использование для профилактики рака ротоглотки и других опухолей головы и шеи. Эти показания были одобрены в рамках ускоренной процедуры, основанной на доказанной эффективности вакцины в предотвращении аногенитальных заболеваний, связанных с ВПЧ. Вакцина рекомендована как для женщин, так и для мужчин в возрасте от 9 до 45 лет. Всемирная организация здравоохранения заявляет, что современные вакцины против ВПЧ (типы 16/18) способны предотвратить более 90% случаев рака ротоглотки, вызванного ВПЧ [2, 16, 19].

Традиционные методы лечения рака головы и шеи включают хирургическое вмешательство, радиотерапию и химиотерапию. Однако для вирус-ассоциированных опухолей развиваются новые подходы. ВПЧ, в том числе его типы 16 и 18, является одной из главных причин развития рака шейки матки, ротоглотки, анальной области, влагалища, половых губ и полового члена. Наиболее действенным методом уменьшения заболеваемости и смертности от этих опухолей является прививка. В медицинской практике применяются двухвалентная вакцина Церварикс, предназначенная для защиты от типов 16 и 18, и четырехвалентная вакцина Гардасил, которая защищает от типов вируса 16, 18, 6 и 11. Главная цель вакцинации состояла в предотвращении предраковых и раковых изменений на шейке матки, вызванных ВПЧ. В странах, где вакцинация девочек-подростков была введена 5-10 лет назад (например, в Австралии и Дании), наблюдается снижение уровня заражения ВПЧ среди привитых на 90%, а также уменьшение случаев генитальных кондилом на 90% и снижение частоты выявления CIN2-3 на 85%. Чтобы вакцинация повлияла на снижение заболеваемости раком шейки матки, потребуется больше времени, поскольку риск развития этого рака возрастает через 15-20 лет после начала вирусносительства. Тем не менее, уже имеющиеся данные подтверждают высокую эффективность вакцинной профилактики [19].

Значение вакцинопрофилактики ВПЧ для нашей страны сложно переоценить. Снижение заболеваемости и, соответственно, смертности от таких широко распространенных опухолей, как рак шейки матки и рак ротоглотки, невозможно без применения профилактических мероприятий, одним из которых является вакцинация. В условиях отсутствия скрининговых программ и ранней диагностики злокачественных опухолей, ассоциированных с ВПЧ, вакцинация является экономически оправданным методом профилактики этих заболеваний в Республике Казахстан. Онкологам не-

обходимо приложить все усилия для того, чтобы включить вакцину от ВПЧ в национальный календарь прививок.

Заключение: Вирусы Эпштейна-Барр и папилломы человека играют ключевую роль в патогенезе РГ, однако их механизмы действия и клинические исходы различаются. ВЭБ чаще ассоциируется с РНГ, а ВПЧ — с РРГ, причем последний чаще встречается в западных странах и демонстрирует более благоприятный прогноз. Будущие исследования должны быть направлены на разработку более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения этих вирусов.

Список использованных источников:

1. Shi Y., Peng S.L., Yang L.F., Chen X., Tao Y.G., Cao Y. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis // *Chinese J. Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – Art. no. 35. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0079-1>
2. Хланта Д.А. Генс Г.П. Взаимодействие вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики // *Доктор.Ру.* 2022. – Т. 21 (1). – С. 59-64 [Xlanta D.A. Gens G.P. Vzaimodejstvie virusa E'pshtejna-Barr i virusa papillomy cheloveka v kancerogeneze shejki matki. Vozmozhnosti profilaktiki // *Doktor.Ru.* 2022. – Т. 21 (1). – С. 59-64 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64>
3. Styczynski J., Tridello G., Gil L., Ljungman P., Hoek J., Iacobelli S., Ward K.N., Cordonnier C., Einsele H., Socie G., Milpied N., Veelken H., Chevallier P., Yakoub-Agha I., Maertens J., Blaise D., Cornelissen J., Michall M., Daguindau E., Petersen E., Passweg J., Greinix H., Duarte R.F., Kröger N., Dreger P., Mohty M., Nagler A., Cesaro S. Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(19). – P. 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
4. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—PartB: biological agents // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10(4). – P. 321. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8)
5. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research // *Semin. Cancer Biol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 99-115. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.004>
6. Morales-Sánchez A., Fuentes-Pananá E.M. Human viruses and cancer // *Viruses.* – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 4047-4079. <https://doi.org/10.3390/v6104047>
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Maxwell D., Parkin D.F., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

8. Stenmark M.H., McHugh J.B., Schipper M., Walline H.M., Komarck C., Feng F.Y., Worden F.P., Wolf G.T., Chepeha D.B., Prince M.E., Bradford C.R., Mukherji S.K., Eisbruch A., Carey T.E. Nonendemic HPV-positivenasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88. – P. 580-588. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.246>
9. Svajdler M.Jr., Kaspirkova J., Mezencev R., Laco J., Torday T., Dubinsky P., Straka L., Michal M., Skalova A. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic eastern European population // *Neoplasma.* – 2016. – Vol. 63. – P. 107-113. https://doi.org/10.4149/neo_2016_013
10. Shi Y., Peng S.L., Yang L.F., Chen X., Tao Y.G., Cao Y. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis // *Chin. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 35. – P. 16. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0079-1>
11. Cunnea P., Fotopoulou C., Ploski J., Trillsch F., Mahner S., Kessler M. Changes in Stem Cell Regulation and Epithelial Organisation during Carcinogenesis and Disease Progression in Gynaecological Malignancies // *Cancers.* – 2021. – Vol.13(13). – Art. no. 3349. <https://doi.org/10.3390/cancers13133349>
12. Schiller J.T., Lowy D.R. Virus infection and human cancer: an overview // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – Vol. 193. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8>
13. Чубенко В.А. Вирус-ассоциированные опухоли с точки зрения клинициста: от эпидемиологии до лечения // *Практ. онкол.* – 2018. – Т. 19 (4). – С. 311-323 [Chubenko V.A. Virus-associirovannye opuxoli s toчки zreniya klinicista: ot e'pidemiologii do lecheniya // *Prakt. onkol.* – 2018. – Т. 19 (4). – С. 311-323 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36819948>
14. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123 (12). – P. 2219-2229. <https://doi.org/10.1002/cncr.30588>
15. Su Z.Y., Siak P.Y., Leong C.-O., Cheah S.-C. The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma // *Front. Microbiol.* – 2023. – Vol. 14-2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1116143>
16. Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. – 2023. – Т. 11 (1). – С. 62-73 [Vinokurova S.V., Katargin A.N. Virus papillomy cheloveka i zabolevaniya verxnix dyxatel'nyx putej: rak golovy i shei i respiratornyj papillomatoz // *Head and Neck/Golova i sheya. Rossijskoe izdanie.* – 2023. – Т. 11 (1). – С. 62-73 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.1.62-73>
17. Johnson D.E., Burtneess B., Leemans C.R., Lui V.Y., Bauman J.E., Grandis J.R. Head and neck squamous cell carcinoma: Impact of HPV status on epidemiology, staging, prognosis, and treatment // *Ann. Rev. Med.* – 2020. – Vol. 6(1). – P. 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
18. Giovanni D., Corica C. Human Papilloma Virus vaccine and prevention of head and neck cancer, what is the current evidence? // *Oral Oncol.* – 2021. – Vol. 115. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105168>
19. Aggarwal N., Yadav J., Thakur K., Bibban R., Chhokar A., Tripathi T., Bhat A., Singh T., Jadli M., Singh U., Kashyap M.K., Bharti A.C. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36(3). – P. 262-267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141>

АНДАТПА

ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСЫНЫҢ ЖӘНЕ ЖҮТҚЫНШАҚ ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Н.В. Слонева¹, Ф.Б. Әділбаев¹, Е.Б. Қисмаев¹, О.Б. Ешиязов¹, Г.Ж. Қыдырбаева¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Сөйкестік: Бұл Өзектілігі: Жұтқынышақтың қатерлі ісігі (ЖҚІ) – Эпштейн-Барр (ЭБВ) және адам папиллома вирустарымен (АПВ) байланысты ауыз-жұтқынышақ пен мұрын-жұтқынышақ аймағындағы қатерлі ісіктер (МЖҚІ). Екі вирустың да онкогендік потенциалы бар, олар ЖҚІ патогенезіне әсер етеді.

Халықтың 90% – астамын ЭБВ жұқтырған және ол өртүрлі қатерсіз және қатерлі ауруларды тудыруы мүмкін. АПВ, әсіресе 16 және 18 типтері, ауыз-жұтқынышақ қатерлі ісігінің (АЖҚІ) негізгі онкогендік факторы болып табылады. АПВ өндіретін Е6 және Е7 ақуыздары р53 және Rb ісік супрессорларының әсерін бұзады, бұл жасушалардың бақылаусыз көбеюіне әкеледі.

ЭБВ жасырын ақуыздарды белсендіреді және иммундық жасауапты реттейді, ал АПВ р53 және Rb инактивациясы арқылы жасуша циклін басқаруға әсер етеді. ЭБВ байланысты АЖҚІ қарағанда АПВ туындаған АЖҚІ жақсы болжамға ембеуге сезімталдығы жоғары болғандықтан ие болып саналады.

Зерттеудің мақсаты – бас және мойын ісіктерінің ерте диагностикасы мен бастапқы алдын алу бағдарламаларын жақсарту үшін ЭБВ және АПВ байланысты ЖҚІ диагностикалық және болжамдық маңыздылығын бағалау үшін әдебиет деректерін жүйелеу.

Әдістері: 2015 жылдан бастап PubMed және MedLine дерекқорларында зерттеудің негізгі сөздері бойынша әдеби шолу жүргізілді.

Нәтижелері: Зерттеулер ЭБВ және АПВ ЖҚІ диагностикасы мен болжауында маңызды екенін көрсетеді. Ісік жасушаларында ЭБВ болуы аурудың агрессивті ағымының белгісі бола алады, бірақ кейбір жағдайларда емдеудің жақсы нәтижелерімен де байланысты. Емделушілердегі АПВ оң ісіктері мен АПВ теріс ісіктері жағдайлармен салыстырғанда оң ісіктері жақсы болжамдар және емдеуге қолайлы жасау береді. Екі вирус та ЖҚІ патогенезінде маңызды рөл атқарады және олардың диагностикасы мен сипаттамасы емдеу тактикасына және аурудың нәтижесін болжауға айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Қорытынды: ЭБВ және АПВ ЖҚІ патогенезінде шешуші рөл атқарады, бірақ олардың әсер ету механизмдері мен клиникалық нәтижелері әртүрлі. ЭБВ көбінесе МЖҚІ — мен, ал АПВ АЖҚІ-мен байланысты, соңғысы батыс елдерінде жиі кездеседі және қолайлы болжамды көрсетеді. Болашақ зерттеулер осы вирустардың алдын-алу, диагностикалау және емдеудің тиімді әдістерін жасауға бағытталуы керек.

Түйінді сөздер: Эпштейн-Барр вирусы (ЭБВ), адам папилломавирусы (АПВ), жұтқыншақ қатерлі ісігі, диагностика.

ABSTRACT

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS ASSOCIATED WITH THROAT CANCER: A LITERATURE REVIEW

N.V. Sloneva¹, G.B. Adilbayev¹, E.B. Kismayev¹, O.B. Yeshniyazov¹, G.Zh. Kydyrbayeva¹

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Pharyngeal cancer (PC) is a malignant neoplasm in the oropharynx and nasopharynx associated with Epstein-Barr viruses (EBV) and human papillomavirus (HPV). Both viruses have oncogenic potential, affecting the pathogenesis of PC.

EBV, which infects more than 90% of the population, can cause various benign and malignant diseases. HPV, especially types 16 and 18, is the main oncogenic factor of oropharyngeal cancer (OPC). The E6 and E7 proteins produced by HPV disrupt the action of tumor suppressors p53 and Rb, which leads to uncontrolled cell proliferation.

EBV activates latent proteins and regulates the immune response, whereas HPV affects cell cycle control by inactivating p53 and Rb. HPV-induced PC has a better prognosis compared to EBV-associated cancer due to higher sensitivity to treatment.

The study aimed to systematize literature data on assessing the diagnostic and prognostic significance of EBV and HPV associated with PC and improve programs for early diagnosis and primary prevention of head and neck tumors.

Methods: Since 2015, a literature review has been conducted on the study's keywords in the PubMed and MedLine databases.

Results: Studies show that EBV and HPV are important in the diagnosis and prognosis of PC. The EBV presence in tumor cells can mark a more aggressive course of the disease. However, in some cases, it is associated with better treatment results. Patients with HPV-positive tumors have better prognoses and a more favorable response to treatment compared to HPV-negative cases. Both viruses play an important role in the pathogenesis of PC, and their diagnosis and characterization can significantly affect treatment tactics and prognosis of the outcome of the disease.

Conclusion: EBV and HPV play key roles in the pathogenesis of RG, but their mechanisms of action and clinical outcomes differ. EBV is more often associated with nasopharyngeal cancer, and HPV is associated with OPC. The latter is more common in Western countries and has a more favorable prognosis. Future research should focus on developing more effective prevention, diagnosis, and treatment methods for these viruses.

Keywords: Epstein-Barr virus (EBV), human papillomavirus (HPV), pharyngeal cancer, diagnostics.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках НТП BR24992933 "Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями" (ПЦФ МОН РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Адильбаев Г.Б., Ешниязов О.Б., Қисмаев Е.Б., Кыдырбаева Г.Ж.; научный дизайн, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Слонева Н.В., Қисмаев Е.Б.; исполнение заявленного научного исследования – Слонева Н.В., Қисмаев Е.Б., Ешниязов О.Б.

Сведения об авторах:

Слонева Н.В. (корреспондирующий автор) – хирург-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77783149680, e-mail: nina9202@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6499-9667;

Адильбаев Г.Б. – д.м.н, профессор, заслуженный деятель РК Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772480660, e-mail: g.adilbaev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5589-1344;

Қисмаев Е.Б. – резидент-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77088587996, e-mail: ksmv71@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-7489-3049;

Ешниязов О.Б. – химиотерапевт-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77014449466, e-mail: eshniyazov.orazbek@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9625-0148;

Кыдырбаева Г.Ж. – к.м.н, хирург-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772480660, e-mail: kydgulkaz@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2586-6455.

Адрес для корреспонденции: Слонева Н.В., АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050060, Республика Казахстан.