

В.І. ЛЕШАК, В.І. ПОПОВИЧ

ОСОБЛИВОСТІ НАЗОФАРИНГЕАЛЬНОЇ КАРЦИНОМИ, АСОЦІАЦІЙОВАНОЇ З ЕПШТЕЙН-БАРР ВІРУСОМ

Ужгород, Івано-Франківськ

Назофарингеальна карцинома найбільш часто зустрічається в Південно-Східній Азії і займає третє місце серед злоякісних новоутворень у чоловіків з частотою виявлення від 15 до 50 випадків на 100000 населення [4]. В Європі рак носової частини глотки (РН) зустрічається рідше, але у зв'язку з посиленою міграцією населення з Азії, де ця хвороба є ендемічною, дана проблема стає все більш актуальною. Хоча етіологія цієї хвороби остаточно невідома, вважається, що РН є результатом взаємодії генетичного фактору і таких факторів навколишнього середовища, як канцерогени та інфікування вірусом Епштейна-Барра. Сероепідеміологічні дослідження демонструють, що 80-90% пацієнтів з назофарингеальною карциномою мають підвищені титри Ig A та Ig G до вірусної оболонки ВЕБ (viral capsid antigen VCA). У здорових осіб цей показник не перевищує 13%. Цікаво, що у хворих на РН у пізній стадії виявляється вищий рівень антитіл проти ВЕБ, ніж у обстежуваних на ранніх стадіях захворювання.

Подальші дослідження продемонстрували, що ці антитіла можуть бути корисними як для моніторингу ефективності променевої та хіміотерапії, так і для раннього виявлення продовженого росту пухлини [4].

Проблема своєчасної діагностики рака носової частини глотки є досить актуальною, адже у 85-90% випадків, хвороба діагностується тільки на III-IV ст. [3, 7]. До того ж тривалість обстеження пацієнта до визначення остаточного діагнозу складає в середньому 7 міс і тільки 15% обстежуваних починають протипухлинне лікування в строки до 3 міс, [1, 3]. При пухлинах інших локалізацій (гортань, легені, шлунок, прос-

тата та ін.) розробка методів ранньої діагностики пов'язується з впровадженням онкомаркерів. Однак відомі на сьогодні в сучасній онкології онкомаркери плоскоклітинних типів пухлин (α -фетопротеїн, простатспецифічний антиген, СА 125, СА 72-4, СА 19-9 та багато інших) не є інформативними для цієї локалізації, оскільки при РН на долю недиференційованих пухлин припадає 68,9% і лише 31,1% – на плоскоклітинні типи пухлин. Це змушує науковців шукати інші маркери, які могли б покращити ранню діагностику РН.

Метою нашого дослідження було оцінити розповсюдження і морфологічні варіанти пухлини та з'ясувати їх зв'язок з інфікування вірусом Епштейна-Барра у хворих на рак носової частини глотки в Закарпатській області.

Матеріали і методи

Епідеміологія назофарингеальної карциноми серед населення Закарпатської області вивчалась згідно з канцерреєстром за період 1998-2008 рр. Визначалась частота, поширення та ефективність діагностики рака носової частини глотки. Об'єктом дослідження були 30 хворих з вперше виявленим діагнозом рака носової частини глотки. Вивчались ступінь занедбаності хвороби, морфологічний тип пухлини та проводилось визначення вмісту імуноглобулінів класу G до оболонкового (VCA p18) та до ядерного антигенів (EBNA-1) вірусу Епштейна-Барра за допомогою імуноферментного методу. Метод є кількісним і базується на технології ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Дані порівнювались з такими в контрольній групі, що включала здорових обстежуваних. Визначення ДНК до ВЕБ в

слині за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) є інформативним лише при гострій стадії та при загостренні хронічної ВЕБ інфекції і не дає інформації про ступінь інфікування. При латентному перебігу ВЕБ-інфекції нативний вірус може не з'являтися в біологічних субстратах і, отже, не може ідентифікуватись при проведенні ПЛР. В той час як визначення титрів IgG показує присутність вірусу в організмі та ступінь його інфікування.

Результати дослідження

На Закарпатті в період з 1998 по 2008 р. виявлено 133 пацієнтки із злоякісними новоутвореннями носової частини глотки. Найбільший підйом кількості випадків захворювання спостерігався у 2007-2008 рр. (рис. 1). Захворюваність в останні 3 роки в порівнянні 1999-2001 рр. збільшилась на 40%.

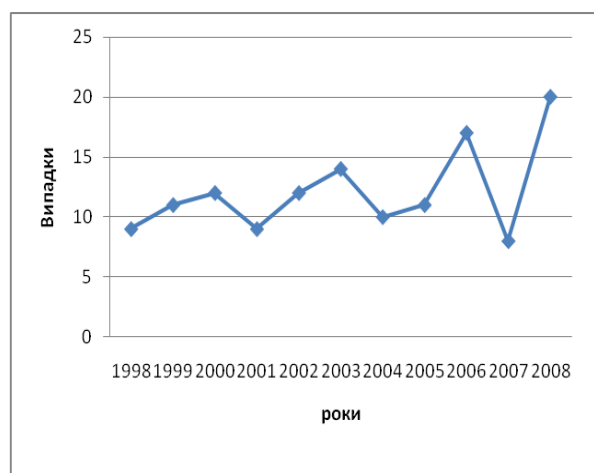


Рис. 1. Динаміка захворювання на рак носової частини глотки в популяції Закарпатської обл. з 1998 по 2008 рр.

Співвідношення між чоловіками та жінками складає 2:1, що погоджується з даними літератури [3, 4]. Переважно хворіють чоловіки віком понад 40 років (82%), а жінки – у віці від 31 до 60 р. (79,5%) (рис. 2). Після 60 років у жінок відмічається різке зниження захворюваності на дану патологію.

Розподіл по стадіях наступний: I – 0, II – 13 (10,0%), III – 77 (57,9%), IV – 43 (32,3%). Як видно з наведених даних, біль-

ше 90% хворих виявлено у пізніх стадіях (III-IV), що в принципі співпадає з даними літератури [2, 5, 7].

В індивідуумів обох статей за морфологічним типом пухлини превалював недиференційований рак (таблиця), особливо у жінок.

З вищезгаданих 133 пацієнтів, під нашим особистим спостереженням знаходилось 30 з вперше визначеним діагнозом рака носової частини глотки. Занедбаність процесу співпадала із статистичними даними по Закарпатській області та в цілому з даними літератури і становила 90% (рис. 3).

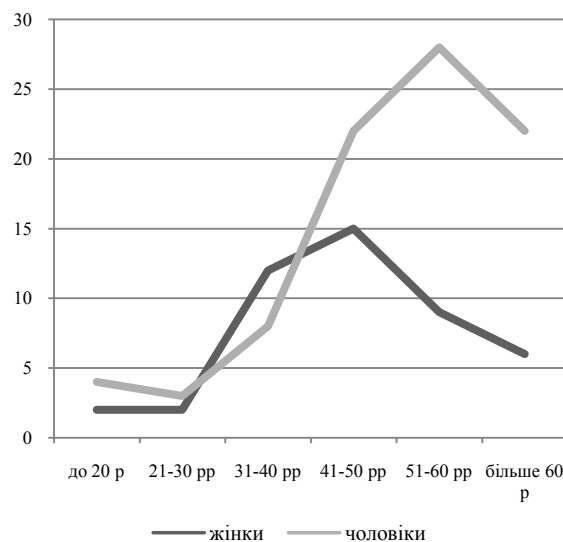


Рис. 2. Захворювання на рак носової частини глотки залежно від статі

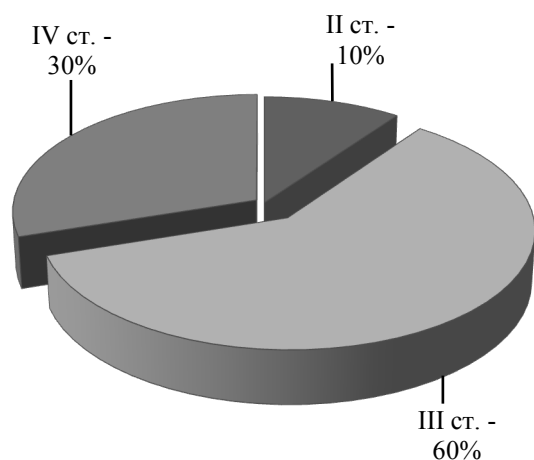


Рис. 3. Розподіл хворих за стадіями

Морфологічний тип пухлин носової частини глотки

| Типи пухлин | Чоловіки | Жінки | Всього |
|---------------------------|-------------------------------|---------|---------|
| | кількість хворих, абс. та в % | | |
| Плоскоклітинний рак | 38/43 | 13/29 | 51/38 |
| Лімфоепітеліома | 24/27,2 | 17/38 | 41/31 |
| Недиференційований рак | 23/26 | 15/33,3 | 38/28,5 |
| Карцинома, аденокарцинома | 3/0,03 | | 3/0,02 |
| Всього | 88/66 | 45/34 | 133/133 |



Рис. 4. Розподіл хворих за морфологічним типом пухлини

За морфологічним типом пухлин хворі були розподілені на три групи, згідно з класифікацією ВООЗ. В контрольну групу включено 21 абсолютно здорового обстежуваного (рис. 4).

В 1-у групу включено 4 (13,3%) пацієнти із зроговілим плоскоклітинним раком, в 2-у – 6 (20%) з плоскоклітинним незроговілим типом – 6 випадків (20%) і 3-ю – 20 (66,6%) з недиференційованим типом (недиференційований рак, лімфоепітеліома).

Таким чином, за 11 років серед популяції Закарпатської області розповсюдження РН складає 1 випадок на 100 тис. населення. Серед первинно діагностованих пухлин переважали за давніми випадками. У більшості пацієнтів діагностовано недиференційований тип новоутворення.

У всіх обстежуваних проводилось визначення титрів IgG до оболочкового (VCA) та до нуклеарного (EBNA) антигенів (рис. 5):

в 1-й групі підвищені титри антитіл виявлялись у 2 (50%), у 2-й – також у 2 (33,3%) і в 3-й у всіх 20 (100%). В контрольній групі тільки у 2 (9,5%) осіб відмічено підвищені титри до вищезгаданих антигенів.

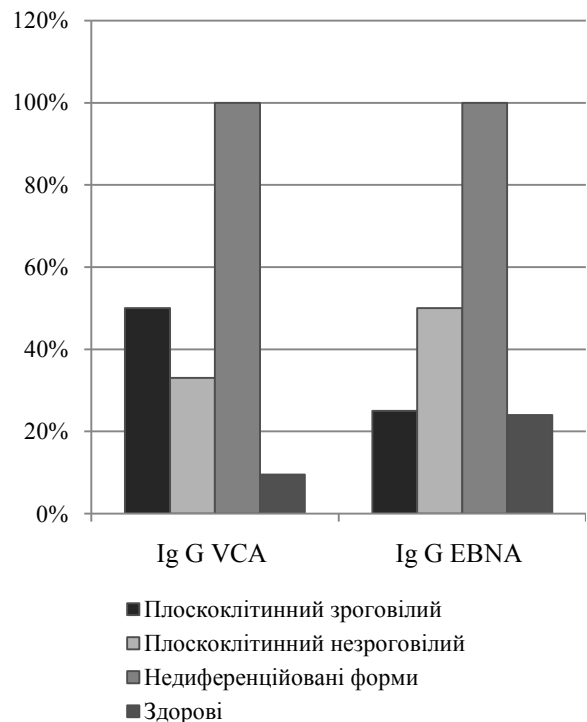


Рис. 5. Виявлення титрів IgG VCA та IgG EBNA до ВЕБ по групах

Якщо при плоскоклітинних пухлинах підвищені титри Ig G до VCA та EBNA визначались у 50 та у 33,3% випадків, відповідно, то при недиференційованих підвищені титри фіксувались у 100% і до VCA, і до EBNA.

При порівнянні середніх показників імуноглобуліну до ядерного антигену ВЕБ у

хворих з недиференційованими новоутвореннями носової частини глотки та при плоскоклітинному типі виявлено суттєву різницю, а саме: середні значення показників Ig G EBNA для недиференційованих типів склали 365 МО/мл, а при плоскоклітинних – 128 МО/мл.

На нашу думку, титри понад 300 МО/мл IgG до оболонкового (VCA p18) та до ядерного (EBNA-1) антигенів свідчить про високий рівень інфікованості пацієнтів з назофарингеальною карциномою, особливо з недиференційованими формами пухлин.

Висновки

1. У 90% хворих на рак носової частини глотки виявлено занедбані стадії захворювання.

2. У всіх пацієнтів з недиференційованим типом рака та з лімфоепітеліомою визначено високий титр (більше 300 МО/мл) IgG до VCA та до EBNA вірусу Епштейна-Барра.

3. Визначення титру антитіл проти ВЕБ перспективно використовувати як імунологічний маркер рака носової частини глотки.

Література

1. Белоусова Н.В., Поддубный Б.К., Унгиадзе Г.В., Кондратьева Т.Т., Архипов В.В., Пробатова Н.А., Гурцевич В.Э., Степина В.Н., Щербак Л.Н., Михайлова Н.А., Новикова Е.В. Современная диагностика рака носоглотки // Современная онкология. – Т2, №3. – 2000.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 2000.
3. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения // Практическая онкология. – 2003. – Т4, №1.
4. Chan A.T.C., Teo P.M.L., Johnson P.J. Nasopharyngeal carcinoma // Ann. Oncology. – 2002; 13:

1007-1015.

5. Chu A., Julie M. Wu, David E. Tunkel, From Stacey L. Ishman, Nasopharyngeal Carcinoma: The Role of the Epstein-Barr Virus // Medscape J. of Medicine. – 2008, Posted 07/16.
6. En Pee L. PeiRGun L. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10 year follow up of 1302 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1989. – Vol. 16, N 2. – P. 301-305.
7. Ho-Sheng Lin, John D Dingell. Malignant Nasopharyngeal Tumors // Medscape. – 2009, Oct 16.

References

1. Belousova NV, Poddubnij BK, Uginadze GV, Kondratjeva TT, Arhipov VV, Probatova NA, Gurcevich VE, Stepina VN, Scerbak LN, Mihajlova NA, Novikova EV. Modern diagnostics of cancer of the nasopharynx. *Sovremennaja onkologija*. 2000;2(3):26-32. Russian.
2. Paches AI. Head and neck tumors. Moscow: Medicina; 2000. Russian.
3. Chuprik-Malinoskaja TP. Nasopharyngeal cancer: diagnostics and treatment. *Prakticheskaja onkologija*. 2003;4(1):38-44. Russian.
4. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncology*. 2002;13:1007-15.

5. Chu EA, Wu JM, Tunkel DE, Ishman SL. Nasopharyngeal Carcinoma: The Role of the Epstein-Barr Virus. *The Medscape Journal of Medicine*. 2008;10(7):165.
6. Zhang EP, Lian PG, Cai KL, Chen YF, Cai MD, Zheng XF, Guang XX. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Feb;16(2):301-5.
7. Ho-Sheng Lin, John D Dingell. Malignant Nasopharyngeal Tumors. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/848163-overview>

Надійшла до редакції 08.07.15.

© В.І. Лешак, В.І. Попович, 2015

НАЗОФАРИНГЕАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА: РОЛЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРРА

Лешак В.И., Попович В.И. (Ужгород, Ив.-Франковск)

А н н о т а ц и я

Актуальность материала, изложенного в статье, обусловлена ростом заболеваемости назофарингеальной карциномой и отсутствием эффективных методов ранней диагностики заболевания. Исследования, которые проводились в последние годы, демонстрируют присутствие вируса Эпштейн-Барра у пациентов с назофарингеальной карциномой. Изучались иммунологические маркеры инфекции Эпштейн-Барра, которые определяются в высоких титрах при раке носовой части глотки. Эти данные могут помочь заподозрить патологию и нацелить врачей на более тщательное обследование носовой части глотки, а также будут способствовать своевременной диагностике заболевания.

Цель работы: оценить распространение и морфологические варианты опухоли и выяснить их связь с инфицированием вирусом Эпштейн-Барра у больных раком носовой части глотки

Материалы и методы: Эпидемиология назофарингеальной карциномы среди населения Закарпатской области изучалась согласно канцерреестра 1998-2008 гг. Объектом были 30 больных с впервые установленным диагнозом рака носовой части глотки. Изучались стадии заболевания, морфологический тип опухоли и проводилось определение содержания иммуноглобулинов класса G оболочечного (VCA p18) и к ядерному антигену (EBNA-1) вируса Эпштейн-Барра с помощью иммуноферментного метода. Данные сравнивались с таковыми в контрольной группе.

Результаты: Таким образом, за 11 лет среди населения Закарпатской области распространение РН составляет 1 случай на 100 тыс. населения. Среди первично диагностированных опухолей преобладали запущенные случаи. У большинства пациентов диагностирована недифференцированный тип новообразования. Пациенты с назофарингеальной карциномой распределены на 3 группы в зависимости от морфологии. В 1-ю группу включены 4 (13,3%) пациента с ороговевающим плоскоклеточным раком, во 2-ю – 6 (20%) с плоскоклеточным неороговевающим типом и в 3-ю – 20 (66,6%) с недифференцированным типом. У всех обследуемых проводилось определение титров IgG к оболочечным (VCA) и нуклеарным (EBNA) антигенам: в 1-й группе повышенные титры антител выявлены в 2 (50%) случаях, во 2-й – в 2 (33,3%) и в 3-й – в 20 (100%). В контрольной группе только у 2 (9,5%) человек отмечены повышенные титры к вышеупомянутым антигенам.

Выводы. У 90% больных раком носовой части глотки обнаружены поздние стадии заболевания. У всех пациентов с недифференцированным типом рака определено высокий титр (более 300 МЕ / мл) IgG к VCA и к EBNA вируса Эпштейн-Барра. Определение титра антител против ВЭБ перспективно использовать как иммунологический маркер рака носовой части глотки.

Ключевые слова: назофарингеальная карцинома, вирус Эпштейн-Барра, иммунологические маркеры.

NASOPHARYNGEAL CARCINOMA: THE ROLE OF THE EPSTEIN-BARR VIRUS

Leshak V.I.¹, Popovich V.I.²

¹State institution «Uzhgorod National University», e-mails: official@uzhnu.edu.ua

²State institution «Ivano-Frankivsk National University», e-mails: pk@ifnmu.edu.ua

Abstract

Modern researches demonstrate presence of Epstein-Barr virus in patients with Nasopharyngeal Carcinoma. In this article immunological markers of Epstein-Barr infections which are determined in high levels in case of nasopharyngeal carcinoma, are demonstrated. These indexes can help us to suspect illness and persuade doctors to more careful investigation of epipharynx, which must improve early diagnosis of disease.

The purpose of this study – to evaluate the distribution and morphological variants of the nasopharyngeal carcinoma and to find out their relation to infection with Epstein-Barr virus

Materials and Methods: epidemiology of nasopharyngeal carcinoma among the population of the Transcarpathian region was studied according to the 1998-2008. Objects were 30 patients with newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma. We studied the stage of the disease, morphological type of the tumor and performed determination of immunoglobulin G to the shell (VCA p18) and the nuclear antigen (EBNA-1), Epstein-Barr virus using enzyme immunoassay method. The method is based on quantitative method and technology ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). The data were compared with those in the control group, which included healthy subjects.

Results: Among the population of the Transcarpathian region level of incidence the nasopharyngeal carcinoma is 1 case per 100 thousand. Advanced cases dominated among the newly diagnosed tumors. The majority of patients diagnosed with undifferentiated type of neoplasm. Patients with nasopharyngeal carcinoma divided into three groups based on morphology. The first group included 4 (13.3%) patients with keratinizing squamous cell carcinoma, second - 6 (20%) with nonkeratinizing squamous cell carcinoma and third – 20 (66.6%) with the undifferentiated type. In all patients we performed the definition of IgG levels to the capsid (VCA) and nuclear (EBNA) antigens: in group 1 increased antibody levels were revealed in 2 (50%), in the 2nd - as in 2 (33.3%) and a third in all 20 (100%) patients. In the control group only 2 (9.5%) had higher levels of the forementioned antigens.

Conclusions: In 90% of patients nasopharyngeal carcinoma diagnosed on stage III-IV. All patients with undifferentiated carcinoma had high level (300 IU/ml) of IgG to VCA and EBNA. Determination of the antibodies levels to EBV prospectively helped as an immunological marker of cancer of the nasopharynx.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, Epstein-Barr Virus, immunological marker.