

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Зыкова Т. А., Рядинская Л. А., Льянова А. А., Шевякова Е. А. и др. Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани // Злокачественные опухоли 2018; 3:49–56

Влияние вирусной инфекции на эффективность противоопухолевой терапии при раке гортани

Л. Ю. Владимирова, Т. А. Зыкова, Л. А. Рядинская, А. А. Льянова, Е. А. Шевякова, О. А. Богомолова, К. А. Новоселова, М. А. Енгибарян

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме: Целью исследования стала оценка инфицированности опухолевой ткани вирусами группы герпеса и папилломы человека (ВПЧ) у больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ), а также изучение влияния инфицирования ткани опухоли на результаты неoadьювантной противоопухолевой терапии (ХТ). Протестировано 26 образцов тканей опухоли больных ПРГ на наличие ДНК ВПГ-1, 2, ЦМВ, ВЭБ и ВПЧ методом ПЦР. Был установлен высокий уровень инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами при ПРГ, достигающий 92,3%. Для ВПЧ, напротив, была отмечена невысокая распространенность (19,2%), в том числе 11,5% случаев с ВПЧ низкого канцерогенного риска (НКР), 7,7% – высокого риска (ВКР). Показаны достоверные различия в частоте выявления исследуемых возбудителей ($p < 0,05$). В большей степени был распространен ВЭБ (73,1%), реже остальных регистрировался ВПГ-1, 2 (7,7%). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия герпесвирусов в ткани опухоли при отсутствии ВПЧ ($p < 0,05$). У больных с отсутствием вирусной контаминации опухолевой ткани эффективность терапии была выше, чем у инфицированных больных (100,0% против 80,0%), однако данная разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Достоверной зависимости эффективности ХТ от вида инфицирования также не было выявлено ($p > 0,05$). Тем не менее наличие в опухолевой ткани ВПЧ НКР, ВПГ-1, 2 и в особенности сочетания герпесвирусов с ВПЧ все же заметно снижало процент случаев стабилизации и регрессии опухоли, что заслуживает внимания и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак гортани, полихимиотерапия, таргетная терапия, вирусные инфекции, герпесвирусы, вирус папилломы человека

Введение

Злокачественные новообразования гортани являются одной из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. Среди опухолей головы и шеи рак гортани составляет 65–70% [1]. Традиционным методом лечения больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ) остается комплекс мероприятий с применением лучевого лечения, химиотерапии и оперативного вмешательства в объеме комбинированной ларингэктомии. Большинство больных к подобному объему хирургического лечения не готовы, так как наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функции значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию [2].

В соответствии с современными стандартами лечения больных плоскоклеточным раком гортани индукционная химиотерапия позволяет выбрать пациентов с опухолями, чувствительными к дальнейшему лечению, с последующим проведением минимально калечащих хирургических вмешательств на ранних этапах [3, 4].

Появление таргетных препаратов открыло новый этап в лечении пациентов с ПРГ. Известно, что при плоскоклеточном раке головы и шеи и, в частности, при ПРГ экспрессируется рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), повышение его экспрессии обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [5]. Таким образом, мишенью при лечении указан-

ной категории больных становится РЭФР. К препаратам, воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста, относится цетуксимаб – представитель высокоактивных моноклональных антител (АТ) класса G, механизм действия которого, в отличие от стандартной неселективной химиотерапии, заключается в его избирательном воздействии на РЭФР и связывании с ним. Такое связывание предотвращает активацию рецептора и передачу сигнала по его сигнальному пути и приводит к угнетению инвазии опухолевых клеток в нормальные ткани, препятствуя распространению опухоли в другие органы. Считается, что препарат также угнетает способность опухолевых клеток исправлять повреждения после химио- и лучевой терапии и подавляет процесс образования новых кровеносных сосудов в толще опухоли, что приводит к общему угнетению опухолевого роста [6, 7]. Результаты ряда крупных рандомизированных международных клинических исследований продемонстрировали эффективность включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [8]. Получены данные об увеличении медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в два раза при добавлении цетуксимаба к химиотерапии (ХТ) с использованием цисплатина и 5-фторурацила [9].

Развитие порядка 12–15% всех злокачественных опухолей связано с наличием вирусных агентов, среди которых одну из лидирующих позиций занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), ответственный за возникновение почти

трети онкологических заболеваний [10]. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости орофарингеальной зоны у лиц молодого возраста, при этом частота ассоциированного поражения рака и ВПЧ колеблется в пределах 20–90% в зависимости от образа жизни индивидуума [11, 12]. Согласно последним данным, ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу, характеризующуюся склонностью к регионарному метастазированию, как правило, при относительно небольших первичных опухолях, а также, возможно, обладающую высокой чувствительностью к лекарственному и лучевому лечению. В последнее время появились работы, в которых показана высокая эффективность лучевого лечения и химиотерапии с применением цетуксимаба в лечении ВПЧ-ассоциированного орофарингеального рака [12, 13].

Значительный онкогенный потенциал могут проявлять и вирусы группы герпеса. Для вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) доказана ассоциация с возникновением ряда онкологических заболеваний [14], и в настоящее время ведется активное изучение данного возбудителя при орофарингеальном раке и раке гортани, в том числе и его влияния на исход заболевания [15]. Уже имеются работы, подтверждающие наличие ДНК и маркера латентной инфекции вируса Эпштейна – Барр LMP-1 в опухолевых клетках при ПРГ и сопряженность его с повышением уровня АТ к белкам литической инфекции ВЭБ [16–18]. Имеются данные о несомненном присутствии в ткани опухоли гортани и других представителей герпесвирусов – вируса простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [17–20].

На данный момент в литературе нет единого мнения о наличии ассоциации перечисленных возбудителей с развитием ПРГ. Однако важно проследить, влияет ли наличие герпесвирусной инфекции (ГВИ), а также ее сочетание с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) на эффективность неоадьювантной противоопухолевой терапии, в том числе и в зависимости от вида применяемых препаратов (ХТ с применением цетуксимаба и без него). Если для ВПЧ-ассоциированного рака уже имеются сведения о лучшей эффективности таргетной терапии [12, 13], то для ПРГ с наличием ГВИ данных о взаимодействии с таким видом ХТ пока не получено.

Целью данного исследования стала оценка инфицированности ткани опухоли вирусами группы герпеса и папилломы человека у больных раком гортани, а также изучение влияния инфицирования на результаты противоопухолевого лечения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 26 больных, получивших лечение в РНИОИ в период 2015–2016 гг. У всех пациентов

был гистологически верифицированный плоскоклеточный рак гортани различной степени дифференцировки (10 человек – с высокодифференцированным раком G1, 14 – с умеренно дифференцированным раком G2, два – с низкодифференцированным ПРГ), из них один пациент – с I стадией ПРГ, один – со II стадией, 22 – с III стадией и два – с IV стадией ПРГ. Все больные раком гортани были лицами мужского пола в возрасте 55–68 лет. 12 пациентов (основная группа) получили противоопухолевое лечение по схеме: цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в/в капельно в 1-й день лечения (нагрузочная доза), далее – по 250 мг/м² в/в капельно в 8-й и 15-й дни; цисплатин в дозе 100 мг/м² в/в капельно в 1-й день; 5-фторурацил – по 500 мг/м² в/в капельно с 1-го по 4-й дни лечения. 14 больных ПРГ (контрольная группа) получили по аналогичной схеме цисплатин, 5-фторурацил, но без цетуксимаба. Курсы ХТ проводились каждые три недели. Всем больным после завершения двух запланированных неоадьювантных курсов ХТ была выполнена фиброларингоскопия для оценки результатов лечения. Эффективность ХТ оценивалась согласно критериям ВОЗ [21].

Материалом для исследования служили образцы тканей опухоли, взятые интраоперационно по завершении двух курсов ХТ. Было обследовано 26 больных ПРГ. Из гомогенизированных образцов тканей опухоли была выделена ДНК методом сорбции на колонках с силиконовой мембраной (Qiagen). Определение ДНК ВПГ-1, 2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, а также ВПЧ низкого (НКР) и высокого канцерогенного риска (ВКР) осуществляли методом ПЦР в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с использованием наборов «АмплиСенс®EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», «АмплиСенс®HSV I, II-FL», «АмплиСенс®ВПЧ 6/11-FL», «АмплиСенс®ВПЧ 16/18-FL», «АмплиСенс®ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс®ВПЧ ВКР генотип-FL», разработанных ФБУН ЦНИИЭ.

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и программного пакета STATISTICA 10.0. Для сравнения качественных признаков выборок применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; при уровне значимости $0,05 < p < 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности.

Результаты и обсуждение

Частота вирусного инфицирования опухолевой ткани при ПРГ

Уровень инфицирования тканей опухоли герпесвирусами у больных ПРГ составил 92,3%. В основной группе больных ГВИ регистрировалась несколько чаще, чем в контрольной: 100,0% против 85,7% ($p > 0,05$).

Таблица 1. Частота выявления ДНК герпесвирусов в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности ХТ (n=26)

Возбудитель (в том числе в форме моно- и микст- инфицирования)	Частота выявления вирусной ДНК		Варианты эффекта после ХТ			
			Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВПГ-1, 2	2	7,7% ¹	1	50,0%	1	50,0%
ЦМВ	11	42,3% ¹	2	18,2%	9	81,8%
ВЭБ	19	73,1% ¹	5	26,3%	14	73,7%
ВГЧ-6	6	23,1% ¹	1	16,7%	5	83,3%
ВПЧ (всего)	5	19,2% ¹	2	40,0%	3	60,0%
ВПЧ НКР	3	11,5% ¹	2	66,7%	1	33,3%
ВПЧ ВКР	2	7,7% ¹	0	0,0%	2	100,0%

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

Таблица 2. Частота выявления ДНК герпесвирусов в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности разных видов ХТ

Возбудитель (в том числе в форме моно- и микст- инфицирования)	Частота выявления вирусной ДНК		Варианты эффекта после ХТ			
			Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа – ХТ + цетуксимаб (n=12)						
ВПГ-1, 2	1	8,3% ¹	0	0,0%	1	100,0%
ЦМВ	5	41,7% ¹	1	20,0%	4	80,0%
ВЭБ	11	91,7% ¹	2	18,2%	9	81,8%
ВГЧ-6	3	25,0% ¹	1	33,3%	2	66,7%
ВПЧ (всего)	2	16,7% ¹	1	50,0%	1	50,0%
ВПЧ НКР	2	16,7% ¹	1	50,0%	1	50,0%
ВПЧ ВКР	0	0,0% ¹	0	0,0%	0	0,0%
Контрольная группа – ХТ (n=14)						
ВПГ-1, 2	1	7,1% ¹	1	100,0%	0	0,0%
ЦМВ	6	42,9% ¹	1	16,7%	5	83,3%
ВЭБ	8	57,1% ^{1,3}	3	37,5%	5	62,5%
ВГЧ-6	3	21,4% ¹	0	0,0%	3	100,0%
ВПЧ (всего)	3	21,4% ²	1	33,3%	2	66,7%
ВПЧ НКР	1	7,1% ¹	1	100,0%	0	0,0%
ВПЧ ВКР	2	14,3% ¹	0	0,0%	2	100,0%

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

² установлена тенденция к достоверным различиям между возбудителями (p<0,1)

³ установлены достоверные различия между группами (p<0,05)

В табл. 1 и 2 представлено сравнение частоты выявления каждого из возбудителей среди пациентов с ПРГ (учитывались случаи и моно-, и микст-инфицирования). Показано достоверное преобладание ВЭБ-инфицирования опухолевой ткани по сравнению с остальными вирусами (p<0,05), его частота составила 73,1%. Вторым по распространенности при ПРГ оказался ЦМВ –

42,3% случаев. Данный возбудитель регистрировался практически вдвое реже, чем ВЭБ (p=0,024). На сходном уровне регистрировались ВГЧ-6 и ВПЧ – 23,1 и 19,2% соответственно (уровень значимости различий от ВЭБ p=0,000; тенденция к достоверности различий ВПЧ от ЦМВ при p=0,066). Реже остальных при ПРГ регистрировался ВПГ-1, 2 – 7,7% (p<0,05).

Таблица 3. Выявление сочетаний ГВИ и ПВИ в тканях опухолей у больных ПРГ в сравнении с показателями эффективности ХТ (n=26)

Показатель	Частота инфицирования			Варианты эффекта после ХТ			
				Прогрессирование опухоли		Стабилизация или частичная регрессия опухоли	
	абс.	%	% от числа «+»	абс.	%	абс.	%
Инфицирование не выявлено	1	3,8%	–	0	0,0%	1	100,0%
Всего инфицировано	25	96,2%	–	5	20,0%	20	80,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	20	76,9% ¹	80,0%	3	15,0%	17	85,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	4	15,4% ¹	16,0%	2	50,0%	2	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	1	3,8% ¹	4,0%	0	0,0%	1	100,0%
Основная группа – ХТ + цетуксимаб (n=12)							
Инфицирование не выявлено	0	0,0%	–	0	0,0%	0	0,0%
Всего инфицировано	12	100,0%	–	2	16,7%	10	83,3%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	10	83,3% ¹	83,3%	1	10,0%	9	90,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	2	16,7% ¹	16,7%	1	50,0%	1	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	0	0,0% ¹	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Контрольная группа – ХТ (n=14)							
Инфицирование не выявлено	1	7,1%	–	0	0,0%	1	100,0%
Всего инфицировано	13	92,9%	–	3	23,1%	10	76,9%
Герпесвирусы+, ВПЧ–	10	71,4% ¹	76,9%	2	20,0%	8	80,0%
Герпесвирусы+, ВПЧ+	2	14,3% ¹	15,4%	1	50,0%	1	50,0%
Герпесвирусы–, ВПЧ+	1	7,1% ¹	7,7%	0	0,0%	1	100,0%

¹ установлены достоверные различия между возбудителями (p<0,05)

Для ВПЧ в целом была отмечена невысокая частота инфицирования опухолевой ткани, составившая 19,2%. Среди ВПЧ-положительных незначительно преобладали случаи выявления типов низкого канцерогенного риска, чем высокого (p>0,05). На долю ВПЧ НКР (6-й и 11-й типы) пришлось 11,5% (60,0% от числа ВПЧ-положительных); 6-й тип был выявлен у одного больного, 11-й – у двоих. ВПЧ ВКР был обнаружен у 7,7% (40,0% от числа ВПЧ-положительных), в данном случае выявлен только 16-й тип вируса.

Также было проведено сравнение различных вариантов инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами и ВПЧ (табл. 3). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия ГВИ при отсутствии ПВИ по сравнению с частотой сочетания герпесвирусной и папилломавирусной инфекций (p<0,05) и папилломавирусной моноинфекции (p<0,05). Наличие герпесвирусов в тканях опухолей чаще регистрировалось в основной группе, а ВПЧ, напротив, чаще в контрольной, однако различия между группами не были статистически значимыми (p>0,05).

Влияние вирусного инфицирования опухолевой ткани на результат ХТ

Учитывая, что больные с отсутствием вирусной контаминации ткани опухоли были только в контрольной груп-

пе, сравнение эффективности ХТ в зависимости от статуса инфицирования проводили в общей когорте обследованных. В группе неинфицированных стабилизацию или частичный регресс опухоли наблюдали у одного пациента (100%), в группе инфицированных – у 20 больных (80%), (p>0,05).

В связи с тем, что даже в общей группе обследованных был только один больной без вирусной контаминации ткани опухоли, мы посчитали необходимым сравнить эффективность ХТ в зависимости от вида возбудителей и вариантов их сочетаний.

В обеих группах не было установлено статистически значимой зависимости исхода ХТ от вариантов вирусного инфицирования ткани опухоли, (p>0,05). Тем не менее нельзя не отметить лучший ответ на терапию среди больных с ВПЧ ВКР (см. табл. 1), что соотносится с данными литературы [13]. У пациентов, ткани опухоли которых были инфицированы ВГЧ-6 и ЦМВ, также наблюдался лучший ответ на химиотерапию: стабилизация или частичный регресс опухоли был у 83,3 и 81,8% больных соответственно (см. табл. 1). При ВПГ-1,2-инфицировании опухолевой ткани ПРГ прогрессировал в 50,0% случаев, а при наличии ВПЧ НКР – в 66,7%. В доступной литературе пока не имеется достаточно сведений о влиянии вирусов группы герпеса и ВПЧ низкого онкогенного риска на эффективность

ХТ, что может служить основанием для дальнейших исследований с расширением выборки.

Также требует внимания тот факт, что среди больных обеих групп удельный вес стабилизации или частичной регрессии опухоли был значительно ниже при сочетании ГВИ и ПВИ в ткани опухоли. Терапия оказывалась эффективной для таких пациентов лишь в 50,0% случаев в обеих группах, тогда как при наличии только ГВ стабилизация или частичная регрессия опухолевого процесса была достигнута в 80% в основной и в 90% в контрольной группе. Мы не исключаем возможности усугубления онкомодулирующего потенциала данных возбудителей при их сочетании, что может в итоге сказываться на эффективности ХТ. Наличие ВПЧ-моноинфекции в опухолевой ткани также отличалось более высоким показателем эффективности (100%). Однако такой вариант инфицирования был отмечен лишь у одного человека, поэтому сравнение в данном случае не представляется корректным и требует дальнейшего расширения выборки.

Мы также сравнили эффективность неoadъювантной химиотерапии в зависимости от ее вида без учета статуса инфицирования ткани опухоли. Частота стабилизации или частичной регрессии опухолевого процесса у больных основной группы с включением цетуксимаба была выше, чем у больных контрольной группы (83,3% против 78,6%), однако разница эта не была статистически значимой

($p > 0,05$). Вместе с тем считаем необходимым отметить, что в основной группе наряду со стабилизацией (у пяти больных) наблюдался и частичный регресс опухоли (также у пяти больных). В контрольной группе была зарегистрирована только стабилизация опухолевого процесса.

Выводы

Таким образом, был установлен высокий уровень инфицирования опухолевой ткани герпесвирусами при ПРГ, достигающий 92,3%. Для ВПЧ, напротив, отмечена невысокая распространенность (19,2%), преимущественно за счет типов низкого онкогенного риска. Из всех возбудителей в большей степени был распространен ВЭБ, реже остальных регистрировался ВПГ-1,2 ($p < 0,05$). Выявлено достоверное преобладание случаев наличия герпесвирусов в ткани опухоли при отсутствии ВПЧ ($p < 0,05$). Статистически значимой зависимости эффективности ХТ от наличия и вида инфицирования не было выявлено ($p > 0,05$). Тем не менее наличие в опухолевой ткани ВПЧ НКР, ВПГ-1,2 и в особенности сочетания ГВИ с ПВИ заметно снижало процент случаев стабилизации и регрессии опухоли, что заслуживает внимания и требует дальнейшего исследования.

Информация об авторах:

Любовь Ю. Владимирова, д. м. н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: vlu@aaanet.ru

Татьяна А. Зыкова, к. м. н., зав. лабораторией вирусологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Людмила А. Рядинская, к. м. н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Аза А. Льянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Елена А. Шевякова, биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: eash.2016@yandex.ru

Ольга А. Богомолова, м. н. с. лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: olia_bogomolova20@mail.ru

Кристина А. Новоселова, к. м. н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: knovoselova@me.com

Марина А. Енгибарян, к. м. н., зав. отделением опухолей головы и шеи, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: mnoi@list.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-49-56

For citation: Vladimirova L. Yu., Zykova T. A., Ryadinskaya L. A., Lyanova A. A., Shevyakova E. A. et al. Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer. *Malignant Tumours* 2018; 3:49–56 (In Russ.)

Impact of viral infection on effectiveness of antitumor treatment for laryngeal cancer

L. Yu. Vladimirova, T. A. Zykova, L. A. Ryadinskaya, A. A. Lyanova, E. A. Shevyakova, O. A. Bogomolova, K. A. Novoselova, M. A. Engibaryan

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract: The purpose of the study was to assess the infection of tumor tissues with herpesviruses and human papillomavirus (HPV) in patients with squamous cell carcinoma of the larynx (SCCL) and to reveal the impact of viral infections of tumor tissues on the effectiveness of neoadjuvant therapy. DNAs of HSV1,2, CMV, EBV and HPV were studied by PCR in 26 samples of tumor tissues. We revealed a high level of herpesvirus infection in SCCL tumor tissues (up to 92.3%), while HPV infection was less frequent – 19.2%, including low-risk HPV (LR HPV, 11.5%) and high-risk HPV (HR HPV, 7.7%). Significant differences in the detection rates of the studied pathogens were found ($p < 0.05$). EBV was more frequent (73.1%), and HSV1,2 detection rate was the lowest (7.7%). The prevalence of herpesvirus presence in tumor tissue in the absence of HPV was detected ($p < 0.05$). The effectiveness of therapy was higher in patients without viral infections, compared to infected patients (100.0 vs. 80.0%), but the difference was nonsignificant ($p > 0.05$). There was no significant dependence of the chemotherapy effectiveness on the type of infection ($p > 0.05$). However, the presence of LR HPV, HSV1,2 and especially combinations of herpesviruses with HPV in tumor tissues reduced the number of cases of tumor stabilization and regression which is noteworthy and requires further research.

Keywords: squamous cell carcinoma of the larynx, polychemotherapy, targeted therapy, viral infections, herpesviruses, human papillomavirus

Information about the authors:

Liubov Yu. Vladimirova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Medical Treatment, Head of the Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

Tatiana A. Zykova, MD, PhD Med, Head of the Laboratory of Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Liudmila A. Ryadinskaya, MD, PhD Med, oncologist, Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Aza A. Lyanova, MD, oncologist, Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Elena A. Shevyakova, biologist, Laboratory of Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: eash.2016@yandex.ru

Olga A. Bogomolova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: olia_bogomolova20@mail.ru

Kristina A. Novoselova, MD, PhD Med, chemotherapist, Tumor Drug Therapy Department No. 1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: knovoselova@me.com

Marina A. Engibaryan, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: mar457@yandex.ru

Литература • References

1. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Матишов Д. Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика // *Фундаментальные исследования*. 2013. №7. С. 504–510. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I.,

- Matishov D. G. Analysis of the occurrence of oncological diseases in the Rostov region. Spatial-time statistic. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013. No. 7. P. 504–510. (In Russ.).
2. Чойнзонов Е. Л., Белевич Ю. В., Чижевская С. Ю., Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2016. №3 (15). С. 91–96. [Choinzonov E. L., Belevich Yu. V., Chizhevskaya S. Yu. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx, *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2016. Vol. 15. No. 3. P. 91–96. (In Russ.).]
 3. Владимирова Л. Ю., Агиева А. А., Енгибарян М. А. Применение анти-EGFR моноклональных антител при местно-распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи // Вопросы Онкологии. 2015. №4 (61). С. 580–582. [Vladimirova L. Y., Aghieva A. A., Engibaryan M. A. Anti-EGFR monoclonal antibodies in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Voprosy Onkologii*. 2015. Vol. 61. No. 4. P. 580–582. (In Russ.).]
 4. Рожков В. А., Андреев В. Г., Мардынский В. А. и др. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения распространенного (IV стадии) рецидивного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. №1 (31). С. 10–13. [Rozhkov V. A., Andreev V. G., Mardynsky V. A. et al. Comparative results of surgical and combined treatment of advanced (IV stage) recurrent laryngeal cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2009. Vol. 31. No. 1. P. 10–13. (In Russ.).]
 5. Романов И. С. Эрбитукс – инструмент повышения эффективности комплексного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2013. №1 (6). С. 38–44. [Romanov I. S. Erbitux – a tool for increasing the effectiveness of the complex treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*. 2013. Vol. 6. No. 1. P. 38–44. (In Russ.).]
 6. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy focus on cetuximab. *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. Suppl. 4. P. S16–S22.
 7. Льянова А. А., Владимирова Л. Ю., Франциянц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. №4. С. 77–87. [Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molekulyarnye osnovy sovremennoi targetnoi terapii ploskokletochnogo raka yazyka i slizistoi dna polosti rta monoklonal'nymi antitelami (Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity with monoclonal antibodies). *Zlokachestvennye opukholi*. 2017. Vol. 7. No. 4. P. 77–87. (In Russ.).]
 8. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Sequential chemoradiotherapy (ScRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 7. No. S15. P. 6010.
 9. Vermorken J. B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. No. 11. P. 1116–1127.
 10. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol. 4. P. e609–16.
 11. Thun M. J., Delancey J. O., Center M. M. The Global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010. Vol. 31. P. 100–110.
 12. Chaturvedi A. K., Engels E. A., Pfeiffer R. M., Hernandez B. Y., Xiao W., Kim E., Jiang B., Goodman M. T., Sibug-Saber M., Cozen W., Liu L., Lynch C. F., Wentzensen N., Jordan R. C., Altekruze S., Anderson W. F., Rosenberg P. S., Gillison M. L. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United State. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 32. No. 29. P. 4294–4301.
 13. Геворков А. Р., Бойко А. В., Черниченко А. В., Дарьялова С. Л., Завалишина Л. Э., Рязанцева А. А., Соколов В. В., Гладышев А. А. ВПЧ-ассоциированный орофарингеальный рак // Российский онкологический журнал. 2012. №2. С. 31–34. [Gevorkov A. R., Boiko A. V., Chernichenko A. V., Daryalova S. L., Zavalishina L. E., Ryazantseva A. A., Sokolov V. V., Gladyshev A. A. HPV-associated oropharyngeal cancer (a clinical case). *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2012. No. 2. P. 31–34. (In Russ.).]
 14. Баринский И. Ф., Чешик С. Г. Инфекции, вызванные герпесвирусом человека 4-го типа: болезнь Эпштейна-Барр, инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта // Медицинская вирусология / ред. Львов Д. К. М.: МИА, 2008. С. 422–425. [Barinsky I. F., Cheshik S. G. Infections caused by human herpesvirus type 4: Epstein-Barr disease, infectious mononucleosis, nasopharyngeal carcinoma, Burkitt's lymphoma. In: *Medical virology*. ed. Lvov D. K. Moscow: MIA, 2008. P. 422–425. (In Russ.).]
 15. Нистратов Г. П., Светицкий П. В., Зыкова Т. А., Аединова И. В., Волкова В. Л., Баужадзе М. В., Богомолова О. А. Влияние вирусов Эпштейна-Барр и папилломы человека на течение рака органов полости рта // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С. 1145. [Nistratov G. P., Svetitskiy P. V., Zyкова T. A., Aedinova I. V., Volkova V. L., Bauzhadze M. V., Bogomolova O. A. Influence Epstein-Barr virus and human papilloma on the course of oral cancer. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. No. 6. P. 1145. (In Russ.).]
 16. Шилова О. Ю. Ассоциация рака гортани с онкогенными вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр. Автореф: дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008. 23 с. [Shilova O. Yu. Association of laryngeal cancer with oncogenic human papillomaviruses and Epstein-Barr virus. Extended abstract Cand. med. sci. thesis. Novosibirsk, 2008. 23 p. (In Russ.).]

17. Polz D., Polz-Dacewicz M., Morshed K., Pedrycz-Wieczorska A. Prevalence of herpesviruses in patients with larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*. 2011. Vol. 55. P. 177–180.
18. Muderris T., Rota S., Muderris T., Inal E., Fidan I. Does Epstein-Barr virus infection have an influence on the development of laryngeal carcinoma? Detection of EBV by Real-Time Polymerase Chain Reaction in tumour tissues of patients with laryngeal carcinoma. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2013. Vol. 79. No. 4. P. 418–423.
19. Pou A. M., Vrabec J. T., Jordan J., Wilson D., Wang S., Payne D. Prevalence of herpes simplex virus in malignant laryngeal lesions. *Laryngoscope*. 2000. Vol. 110. No. 2. Pt. 1. P. 194–197.
20. Oksuzler O., Tuna E. E., Soyalic H., Ozbek C., Ozdem C. Investigation of the synergism between alcohol consumption and herpes simplex virus in patients with laryngeal squamous cell cancers. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2009. Vol. 266. No. 12. P. 1977–1982.
21. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. 4-е изд, расширенное и дополненное. М: Практическая медицина, 2015. 688 с. [Rukovodstvo po khimioterapii oprukholevykh zabolevaniy (Guide to chemotherapy for neoplastic diseases). Eds. N. I. Perevodchikova, V. A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015. 688 p. (In Russ.)].