

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-40-46

УДК: 616.33-006.6:612.017.1:616.988

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА – БАРР У БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И РАКОМ ЖЕЛУДКА РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ГИСТОТИПА

М.В. Вусик¹, Р.И. Плешко², Т.В. Авдеенко¹, О.В. Черемисина¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Высокая распространенность, поздняя выявляемость рака желудка и широкая инфицированность населения вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) ставят оценку роли вируса в опухолевой прогрессии и прогнозе заболевания на ведущие позиции. В статье представлены результаты определения концентрации специфических противовирусных иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с диспластическими процессами слизистой оболочки желудка (СОЖ) (n=56) и больных раком желудка (n=54), а также частоты встречаемости их титров в зависимости от локализации и гистотипа опухоли. Показано, что у больных с предопухолевыми изменениями в СОЖ нарастание титра IgG к вирусному капсидному антигену (ВКА) ВЭБ и IgG к ранним антигенам (РА) ВЭБ в сыворотке крови связано с усилением активности воспаления. У пациентов с раком желудка значительно чаще, чем при дисплазиях, встречались высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА, а снижение степени дифференцировки опухоли сопровождалось повышением концентрации IgG к ВКА ВЭБ. При локализации опухоли в теле и кардиальном отделе отмечались высокие титры ($\geq 1:320$) IgG к ВКА и более высокие концентрации IgA к ВКА. Выявлена явная ассоциация высоких титров IgG к ВКА ВЭБ с наличием экзофитной и экзофитно-изъязвленной форм роста опухоли.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, дисплазия слизистой оболочки желудка, рак желудка.

Рак желудка, по данным ВОЗ, по распространенности среди злокачественных новообразований занимает 2-е место в мире, уступая лишь раку легкого, и остается одной из ведущих причин смертности от онкологической патологии во всем мире [1]. Местнораспространенный опухолевый процесс на момент обращения имеют около 70 % больных, у 60–90 % больных заболевание выявляется в III–IV стадии, при этом удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению [2]. В последние годы большой интерес вызывает не только ранняя диагностика опухоли, но и оценка онкогенной роли в ее развитии широко распространенного вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) [3]. По данным литературы, ежегодно в мире регистрируется более 50 000 новых случаев ВЭБ-положительных опухолей желудка. В многочисленных исследованиях показано, что в злокачественных клетках различных ВЭБ-ассоциированных опухолей, в том числе и рака желудка, вирус находится в латентном состоянии. Изучение гуморального ответа на инфицирование ВЭБ выявило ассоциацию уровня антител к ядерному антигену ВЭБ и антител к вирусному капсидному антигену (ВКА) с высоким

риском развития рака желудка. Показано, что более высокий титр антител имели пациенты, у которых в течение 2 лет наблюдения развилась дисплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ). При этом лица, имеющие концентрацию соответствующего антител выше среднего значения, отличались более высокой частотой прогрессирования предраковых изменений [4]. Таким образом, прослеживается очевидная связь диспластических процессов и рака желудка с инфицированием ВЭБ, но до сих пор не ясна роль вируса в прогрессировании и прогнозе заболевания, а также в характере морфологических изменений и их локализации.

Цель исследования – определить частоту встречаемости специфических иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови пациентов с диспластическими процессами слизистой оболочки желудка и больных раком желудка, а также оценить связь их титров с локализацией и гистотипом опухоли.

Материал и методы

В исследование были включены 52 пациента с дисплазией эпителия СОЖ II–III степени (пер-

вая группа) и 54 больных с раком желудка III–IV стадии (вторая группа), проходивших лечение в отделении торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии. Средний возраст пациентов составил $59,5 \pm 1,9$ года, с преобладанием лиц мужского пола.

В группе больных с предопухолевыми изменениями наиболее часто встречалась умеренная ($n=20$, 38,5 %) и выраженная активность воспаления ($n=26$, 50,0 %), оцениваемая по Сиднейской классификации (1990 г.).

По гистологическому типу больные раком желудка (РЖ) распределились следующим образом: у 48 (88,8 %) больных диагностирована аденокарцинома желудка различной степени дифференцировки, в том числе у 2 (3,7 %) была выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, у 20 (37,0 %) – умереннодифференцированная, у 26 (48,1 %) – низкодифференцированная, у 6 (11,1 %) больных выявлен перстневидно-клеточный рак.

Для определения макроскопического типа роста опухоли использовались критерии, приведенные в классификации Vogtmann (1926) [5]. Выделялись 4 формы роста опухоли: экзофитная, экзофитная изъязвленная, язвенно-инфильтративная и диффузно-инфильтративная (Vogtmann type I–IV). Преобладали пациенты с III стадией процесса, из них $T_3N_0M_0$ – у 11 (20,4 %), $T_3N_1M_0$ – у 10 (18,5 %), $T_3N_2M_0$ – у 10 (18,5 %) больных. В структуре рака желудка доминировало поражение тела ($n=22$, 40,7 %) и антрального отдела желудка ($n=19$, 35,2 %) с преимущественно язвенно-инфильтративной ($n=25$, 46,3 %) и инфильтративной формами роста опухоли ($n=12$, 22,2%).

Определение титра специфических антител к антигенам литической инфекции вируса Эпштейна – Барр (IgG и IgA к ВКА и IgG к комплексу ранних антигенов, РА) проводили в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции. В качестве тест-системы использовали фиксированные препараты суспензионной вируспродуцирующей клеточной линии P3HR1. Учет реакции проводили под люминесцентным микроскопом NEOVAR-2F (Reichert-Jung, Австрия). Титром антител считали конечное разведение сыворотки, при котором обнаруживалось специфическое свечение клеток. Диагностически значимым титром антител IgG к ВКА считали титр более или равный 1:320; IgA к ВКА – более или равный 1:10; IgG к комплексу РА – более или равный 1:10.

Выявление и количественную оценку ДНК вируса Эпштейна – Барр в опухолевой ткани желудка проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс EBV-скрин-титр-FL» методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Метод основан на выделении тотальной ДНК из суспензии клеток с одновременной амплификацией (мультиплекс-ПЦР) в режиме «реального времени» участков ДНК LMP-гена ВЭБ

и ДНК бета-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. Гибридационно-флуоресцентную детекцию продуктов ПЦР-амплификации проводили с использованием амплификатора «Rotor-Gene» 6000. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на заданном уровне пороговой линией, с последующим расчетом концентрации в исследуемых образцах относительно калибраторов. Для количественного теста производился расчет концентрации в логарифмах копий ДНК ВЭБ на стандартное количество клеток (10^5) в контрольных и исследуемых образцах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. с использованием критерия Манна – Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака, а также одностороннего критерия Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ противовирусного иммунитета у больных с предопухолевыми изменениями в СОЖ выявил связь его параметров с выраженностью воспалительной реакции. Так, отсутствие или низкие титры IgG к ВКА чаще встречались у больных со слабой и умеренной выраженностью воспаления в СОЖ, а высокие титры этих антител достоверно чаще встречались у больных с выраженной активностью воспаления. Усиление активности воспаления в СОЖ сопровождалось также увеличением концентрации IgA к ВКА. В то же время какой-либо связи титров IgG и IgA к ВКА со степенью дисплазии выявлено не было. Не обнаружено связи выраженности воспалительных и диспластических изменений в СОЖ с концентрацией в сыворотке крови IgG к РА ВЭБ (табл. 1).

Изучение противовирусного гуморального иммунного ответа у больных раком желудка показало, что у них значительно чаще встречались высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА, чем у пациентов с диспластическими процессами в СОЖ. Так, у 11 больных раком желудка титр IgG к ВКА определялся в концентрациях $>1:320$, в то время как при диспластических изменениях такие титры антител не встречались. Высокая концентрация IgG к РА ($>1:10$) определялась также практически только при новообразованиях желудка (в 19 % случаев, в 0,5 % – при дисплазиях, $p < 0,05$). Анализ содержания IgA к ВКА показал, что у 31 (57,4 %) больного РЖ антитела не определялись, у 23 (42,6 %) титр IgA к ВКА оказался $\geq 1:10$, что не отличалось от показателей больных с предопухолевой патологией.

Нами была проанализирована встречаемость различных титров противовирусных иммуногло-

Таблица 1

Распределение больных с предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке желудка в зависимости от титра противовирусных антител к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови

Выраженность воспаления (n=52)	Титр Ig A к ВКА		Титр Ig G к ВКА		Титр Ig G к РА	
	Антитела не выявлены	≥1:10	<1:160	≥1:160	Антитела не выявлены	≥1:10
Слабое и умеренное (n=25)	16	9	21	4	14	11
Выраженное (n=26)	7	20	9	18	13	14
χ^2	7,629 (p<0,01)		13,652 (p<0,01)		0,321 (p>0,05)	

Таблица 2

Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgG к ВКА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли

Показатели (n=48)	Титр IgG к ВКА ВЭБ		χ^2
	<1:320	≥1:320	
Степень дифференцировки:			
G1/G2 (n=22)	16	6	1,178 (p>0,05)
G3 (n=26)	15	11	
Локализация:			
Антральный отдел (n=16)	13	3	2,915 (p>0,05)
Кардия и тело желудка (n=32)	18	14	
Форма роста опухоли:			
Инфильтративная / Инфильтративно-язвлевенная (n=31)	30	1	39,654 (p<0,05)
Экзофитная / Экзофитно-язвлевенная (n=17)	1	16	

булинов в зависимости от локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли. У больных с перстневидно-клеточным раком уровень дифференцировки опухоли не определялся, поэтому в анализ были включены больные с аденокарциномой желудка различной степени дифференцировки (n=48).

Установлено, что снижение степени дифференцировки опухоли сопровождается повышением концентрации IgG к ВКА ВЭБ: титр ≥1:320 имели 11 пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (G3) и 6 больных РЖ G1/G2 (табл. 2). Высокие титры антител чаще встречались при локализации опухоли в теле и кардиальном отделе, в то время как у большинства больных с аденокарциномой, поражающей антральный отдел желудка, IgG к ВКА определялись в концентрациях <1:320 ($\chi^2=2,915$, p<0,05). Выявлена явная ассоциация высоких титров антител с экзофитной и экзофитно-язвлевенной формой роста опухоли ($\chi^2=39,654$, p<0,05).

Анализ сывороточных IgA к ВКА ВЭБ у больных с аденокарциномой желудка показал, что более высокие титры антител чаще встречались при локализации опухоли в кардиальном отделе и теле желудка (табл. 3). При этом концентрация IgG к РА ВЭБ не зависела от степени дифференцировки, локализации и формы роста опухоли (табл. 4).

Обсуждение

Внимание к вирусу Эпштейна – Барр как онкогенному фактору и выделение группы ВЭБ-положительных опухолей придают высокую значимость исследованиям по изучению роли

ВЭБ в развитии диспластических и опухолевых изменений в слизистой оболочке желудка. Нами было проанализировано содержание специфических антител к антигенам литической инфекции вируса Эпштейна – Барр (IgG и IgA к вирусному капсидному антигену и IgG к комплексу ранних антигенов) в сыворотке крови у больных с предопухоловой патологией и раком желудка, в том числе в зависимости от локализации опухоли и степени ее вирусной нагрузки. Анализ параметров противовирусного иммунитета показал, что у больных с предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке желудка они зависели только от выраженности воспалительных изменений. По мере усиления активности воспаления отмечалось нарастание титра IgG к ВКА ВЭБ и IgG к РА ВЭБ в сыворотке крови. Известно, что низкие титры IgG к ВКА определяются в сыворотке здоровых людей практически всегда, что свидетельствует о высокой степени инфицированности населения. Однако антитела к комплексу РА ВЭБ появляются в крови только при наличии патологического процесса, так как связаны с появлением инфицированных клеток, вступающих в продуктивный цикл инфекции [6]. Все это может свидетельствовать о причастности вируса Эпштейна – Барр к возникающему при этом воспалению и формированию морфологических перестроек в СОЖ.

Показательно, что у больных раком желудка еще чаще встречались высокие титры IgG к ВКА (>1:320) и IgG к РА (>1:10). Это согласуется с данными литературы о высокой концентрации специфических антител к ВЭБ у больных с рядом злокачественных новообразований, в том числе

Таблица 3

Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgA к ВКА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли,

Показатели (n=48)	Титр IgA к ВКА ВЭБ		χ^2
	Антитела не выявлены	$\geq 1:10$	
Степень дифференцировки:			
G1/G2 (n=22)	12	10	0,585 (p>0,05)
G3 (n=26)	17	9	
Локализация:			
Антральный отдел (n=16)	14	2	7,361 (p<0,05)
Кардия и тело желудка (n=32)	15	17	
Форма роста:			
Инфильтративная / Инфильтративно-язвенная (n=31)	20	12	0,174 (p>0,05)
Экзофитная / Экзофитно-язвенная (n=17)	9	7	

Таблица 4

Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgG к РА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли

Показатели (n=48)	Титр IgG к РА ВЭБ		χ^2
	Антитела не выявлены	$\geq 1:10$	
Степень дифференцировки:			
G1/G2 (n=22)	7	15	3,213 (p>0,05)
G3 (n=26)	15	11	
Локализация:			
Антральный отдел (n=16)	7	9	0,042 (p>0,05)
Кардия и тело желудка (n=32)	15	17	
Форма роста:			
Инфильтративная / Инфильтративно-язвенная (n=31)	13	18	0,536 (p>0,05)
Экзофитная / Экзофитно-язвенная (n=17)	9	8	

при раке гортани, глотки и носоглотки, околоносовых пазух, полости рта и языка, щитовидной железы, лимфомах Беркитта, при некоторых формах гастроинтестинальных лимфом [7–9]. Показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ в 70 % случаев коррелирует с присутствием генетической информации ВЭБ в опухолевых клетках, что может свидетельствовать о возможности использования вирусспецифических антител в качестве диагностического маркера для выявления ВЭБ-позитивных злокачественных опухолей желудка [7].

Наше исследование показало, что высокие титры IgG к ВКА чаще определялись при аденокарциномах низкой степени дифференцировки, что может свидетельствовать о причастности ВЭБ к процессам дедифференцировки эпителиоцитов желудка. В то же время высокие концентрации этих антител были характерны для пациентов с экзофитной и экзофитно-язвенной формами роста опухоли, значительно реже встречаясь при инфильтративной и инфильтративно-язвенной формах роста по классификации Borrmann, которая достаточно четко коррелирует с прогнозом. Экзофитная и экзофитно-язвенная опухоль (Borrmann II) имеет четкие границы и позднее метастазирование [5]. В настоящее время пока-

зано, что экспрессия некоторых молекулярных показателей (белки, микроРНК) ассоциировалась не только с клинической стадией и гистотипом РЖ по классификации Laugen, но и с типом опухоли желудка по классификации Borrmann [10]. Возможно, полученные данные могут свидетельствовать о том, что в условиях высоких концентраций специфических антител к ВЭБ, т.е. активного вирусного инфекционного процесса, у больных формируются преимущественно экзофитная и экзофитно-язвенная формы рака желудка.

В проведенном исследовании выявлена зависимость концентрации в крови IgA к ВКА от локализации опухоли. Высокие титры этих антител значимо чаще встречались при новообразованиях кардиального отдела и тела желудка по сравнению с поражением антрального отдела, что может свидетельствовать в пользу невысокой значимости ВЭБ в развитии дистальных раков желудка. Действительно, для пилоро-антрального отдела характерно первичное заселение хеликобактерий, и развитие здесь воспалительных процессов и дисрегенераторных изменений может носить *Helicobacter pylori*-ассоциированный характер [6, 11–14]. Напротив, у пациентов в кардиальном РЖ определялись высокие титры IgG к РА, что позволяет утверждать о существенной роли вируса

в канцерогенезе проксимальных аденокарцином желудка. Полученные нами данные не противоречат результатам исследований P. Kim et al. [15], G. Murphy et al. [16], C.D. Truong [17], в которых было показано, что ВЭБ-позитивные карциномы с высокими титрами специфических иммуноглобулинов чаще локализируются в кардиальном отделе и теле желудка и практически не встречаются в антральном отделе.

Таким образом, определение концентрации иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови может иметь практическое

значение для прогнозирования развития диспластических и опухолевых процессов в слизистой оболочке желудка. Высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА ВЭБ могут свидетельствовать о наличии злокачественной опухоли желудка, а при диспластических изменениях – об усилении активности воспаления. Высокие концентрации IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ характерны для кардиальных раков, а высокие титры IgG к ВКА ВЭБ могут свидетельствовать об экзофитной и экзофитно-изъязвленной формах роста опухоли, а также низкой степени дифференцировки опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»; 2012, 260 с.
2. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Волков М.Ю., Афанасьев С.Г., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 6: 40–43.
3. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. Lab Invest. 2009 Jan; 89 (1): 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.
4. Schetter A.J., You W.C., Lennette E.T., Gail M.T., Rabkin C.S. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous lesions in a high-risk cohort. Cancer Sci. 2008 Feb; 99 (2): 350–4. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00668.x.
5. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка. Сибирский онкологический журнал. 2010; 4: 55–66.
6. Авдеевко Т.В., Вусик М.В., Плешко Р.И., Евтушенко В.А., Матвеевко О.А. Роль инфекционной составляющей и воспалительного инфильтрата в патогенезе рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2011; 5: 79–86.
7. Гурцевич В.Э., Сенюта Н.Б., Кондратова В.Н., Гончарова Е.В., Игнатова А.В., Ломая М.В., Кротонов М.А., Мудунов А.М., Лихтенштейн А.В. Диагностическая значимость уровней ДНК и антител к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр в плазме крови больных раком носоглотки в эндемическом регионе. Успехи молекулярной онкологии. 2015; 2: 56–62.
8. Bautista-Quach M.A., Ake C.D., Chen M., Wang J. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3 (3): 209–25. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
9. Speck O., Tang W., Morgan D.R., Kuan P.F., Meyers M.O., Dominguez R.L., Martinez E., Gulley M.L. Three molecular subtypes of gastric adenocarcinoma have distinct histochemical features reflecting Epstein-Barr virus infection status and neuroendocrine differentiation.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015 Oct; 23 (9): 633–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000122.

10. Ma X.Q., Wang L.P., Luo Q.C., Cai J.C. Relationship between the expression level of miR-29c and biological behavior of gastric cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013 May; 35 (5): 325–30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.002.
11. Вусик М.В., Плешко Р.И., Авдеевко Т.В., Черемисина О.В., Уразова Л.Н., Юнусова Н.В. Особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком, ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр. Сибирский онкологический журнал. 2014; 6: 33–9.
12. Котелевец С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 17 (2): 80–83.
13. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16 (4): 38–48.
14. Tari A., Kitadai Y., Sumii M., Sasaki A., Tani H., Tanaka S., Chayama K. Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 2007 Jan; 52 (1): 232–9.
15. Kim B., Byun S.J., Kim Y.A., Kim J.E., Lee B.L., Kim W.H., Chang M.S. Cell cycle regulators, APC/beta-catenin, NF-kappaB and Epstein-Barr virus in gastric carcinomas. Pathology. 2010 Jan; 42 (1): 58–65. doi: 10.3109/00313020903356392.
16. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology. 2009 Sep; 137 (3): 824–33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
17. Truong C.D., Feng W., Li W., Khoury T., Li Q., Alrawi S., Yu Y., Xie K., Yao J., Tan D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. J Exp Clin Cancer Res. 2009 Feb 3; 28: 14. doi: 10.1186/1756-9966-28-14.

Поступила 4.04.16
Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: vusik@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7302–9613.

Плешко Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: raisap57@mail.ru. SPIN-код: 8212-0215.

Авдеевко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lada454@rambler.ru.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

HUMORAL IMMUNE RESPONSES TO EPSTEIN-BARR VIRUS IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS GASTRIC LESIONS AND GASTRIC CANCER OF DIFFERENT HISTOTYPES

M.V. Vusik¹, R.I. Pleshko², T.V. Avdeenko¹, O.V. Cheremisina¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Russia, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The paper presents the results of determining the concentration of specific antiviral immunoglobulins to viral antigens in blood serum of patients with gastric dysplasia (n=56) and gastric cancer (n=54), as well as the incidence of their titers depending on tumor location and histotype. In patients with precancerous gastric lesions, the increase in the IgG titer to Epstein Barr Virus (EBV) capsid antigen (VCA) and IgG to EBV early antigen (EA) in blood serum was found to be associated with enhancement of inflammatory activity. In patients with gastric cancer, high titers of IgG to VCA and IgG to EA were observed more frequently than in patients with gastric dysplasia, and the decrease in differentiation grade was followed by the increase in the concentration of IgG to EBV VCA. High titers ($\geq 1:320$) of IgG to VCA were found of patients with tumors located in the gastric body and cardia. High IgG titers to EBV VCA were shown to be associated with the presence of exophytic and ulcerated exophytic tumor growth.

Key words: Epstein-Barr virus, gastric dysplasia, gastric cancer.

REFERENCES

1. *Cancer incidence in Russia in 2010 (morbidity and mortality)* / edited by V.I. Chissov, V.V. Starynsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology; 2012, 260 p. [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
3. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. *Lab Invest*. 2009 Jan; 89 (1): 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.
4. Schetter A.J., You W.C., Lennette E.T., Gail M.T., Rabkin C.S. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous lesions in a high-risk cohort. *Cancer Sci*. 2008 Feb; 99 (2): 350–4. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00668.x.
5. Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Grigorieva E.S., Bukurova Yu.A., Afanasyev S.G., Cerdynitseva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic features of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; 4: 55–66. [in Russian]
6. Avdeenko T.V., Vusik M.V., Pleshko R.I., Yevtushenko V.A., Matveenko O.A. The role of H pylori infection and inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 5: 79–86. [in Russian]
7. Gurtsevich V.E., Senyuta N.B., Kondratova V.N., Goncharova E.V., Ignatova A.V., Lomaya M.V., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Lihtenshtein A.V. Diagnostic value of serum of EBV DNA quantification and antibody to viral capsid antigen in nasopharyngeal carcinoma patients from non-endemic region. *Successes of molecular oncology*. 2015; 2: 56–62. [in Russian]
8. Bautista-Quach M.A., Ake C.D., Chen M., Wang J. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3 (3): 209–25. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
9. Speck O., Tang W., Morgan D.R., Kuan P.F., Meyers M.O., Dominguez R.L., Martinez E., Gulley M.L. Three molecular subtypes of gastric adenocarcinoma have distinct histochemical features reflecting Epstein-Barr virus infection status and neuroendocrine differentiation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015 Oct; 23 (9): 633–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000122.
10. Ma X.Q., Wang L.P., Luo Q.C., Cai J.C. Relationship between the expression level of miR-29c and biological behavior of gastric cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013 May; 35 (5): 325–30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.002.
11. Vusik M.V., Pleshko R.I., Avdeenko T.V., Cheremisina O.V., Urazova L.N., Yunusova N.V. Features of inflammatory infiltrate of the gastric mucosa in patients with precancerous changes and Epstein-Barr virus-associated cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 6: 33–9. [in Russian]
12. Kotelevets C.M. Morphological and functional comparisons in the development of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2007; 17 (2): 80–83. [in Russian]
13. Maev I.V., Zairatyants O.V., Kucheryavy Yu.A. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa in the practice of gastroenterologist: modern view on the problem. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2006; 16 (4): 38–48. [in Russian]
14. Tari A., Kitadai Y., Sumii M., Sasaki A., Tani H., Tanaka S., Chayama K. Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2007 Jan; 52 (1): 232–9.
15. Kim B., Byun S.J., Kim Y.A., Kim J.E., Lee B.L., Kim W.H., Chang M.S. Cell cycle regulators, APC/beta-catenin, NF-kappaB and Epstein-Barr virus in gastric carcinomas. *Pathology*. 2010 Jan; 42 (1): 58–65. doi: 10.3109/00313020903356392.
16. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009 Sep; 137 (3): 824–33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
17. Truong C.D., Feng W., Li W., Khoury T., Li Q., Alrawi S., Yu Y., Xie K., Yao J., Tan D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Feb 3; 28: 14. doi: 10.1186/1756-9966-28-14.

Received 4.04.16

Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Vusik Marina V., MD, DSc, Leading Researcher, Endoscopic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: vusik@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7302-9613.

Pleshko Raisa I. MD, DSc, Professor of Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: raisap57@mail.ru. SPIN-code: 8212-0215.

Avdeenko Tatyana V., MD, PhD, Physician, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: lada454@rambler.ru.

Cheremisina Olga V., MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests