

М.К. Ибрагимова^{1,2}, М.М. Цыганов¹, Л.Ф. Писарева¹, Н.В. Литвяков^{1,2}

Вирус-ассоциированный рак молочной железы (обзор и мета-анализ)

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

Вопрос об инфицированности опухоли молочной железы различными типами вирусов и ассоциации вирусной инфекции с опухолевой тканью молочной железы до настоящего времени остается открытым. Не понятна этиологическая роль вирусов в развитии рака молочной железы (РМЖ) и их клиническая значимость. В настоящем обзоре рассматривается вопрос о наличии/отсутствии вирусной инфекции в опухоли молочной железы и ее клиническом значении. В статье обобщены имеющиеся на сегодняшний день сведения по данной тематике. Рассмотрены публикации об ассоциации РМЖ с тремя группами вирусов – НМТВ (human Mammary Tumor Virus/MMTV-like) человеческим вирусом опухоли молочной железы, вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирусом папилломы человека (ВПЧ). Авторами проведены мета-анализы по каждому типу вирусов, которые продемонстрировали ассоциацию вирусной-инфекции с опухолевой тканью молочной железы.

Мета-анализ инфицированности НМТВ 1389 образцов опухолевой ткани и 750 образцов нормальной ткани молочной железы показал, высокий уровень НМТВ-инфекции в опухоли молочной железы (30,7%), результирующий относительный риск развития РМЖ при НМТВ инфекции составил $RR(95\%CI)=16,7(7,0-39,7)$ при $p = 1,69 \times 10^{-10}$. Для ВЭБ мета-анализ инфицированности 1131 опухолей молочной железы и 185 образцов нормальной ткани молочной железы (по 9 первичным исследованиям), показал, что частота инфицирования ВЭБ опухолевой ткани молочной железы составила 30,4% и 4,3% в нормальной ткани молочной железы. Относительный риск развития РМЖ при ВЭБ инфекции составил $RR(95\%CI)=3,3(1,8-5,8)$ при $p = 0,00006$. В мета-анализ по ВПЧ были включены 29 первичных исследований с 2446 образцами опухолевой ткани и 1144 образцами нормальной ткани. Распространенность ВПЧ в опухолевой ткани молочной железы составила 25% и 4,5% в нормальной ткани. Результирую-

щий показатель относительного риска (RR) развития РМЖ при ВПЧ инфекции составил $RR(95\%CI)=3,6(2,3-5,6)$ при $p = 2,82 \times 10^{-8}$. Эти данные делают перспективными исследования этиологической роли НМТВ, ВЭБ и ВПЧ в развитии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, мета-анализ, вирус НМТВ, вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека

Введение

Согласно эпидемиологическим данным более чем 9000 исследований, включающих результаты обследований порядка 380 000 больных РМЖ за период с 1994 по 2011 гг., основная заболеваемость раком молочной железы привязана к таким эпидемиологическим факторам, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), употребление алкоголя, сниженная физическая активность, гормональный статус, семейный анамнез (наследственность) и т.п. [74]. Однако, наряду с общеизвестными этиологическими причинами рака молочной железы, существует особая группа пациенток, для которых показан феномен вирус-ассоциированного РМЖ. В настоящее время известны три вируса, которые могут быть ассоциированы с развитием рака молочной железы: вирус ММТВ-like (подобный вирусу опухоли молочной железы у мышей или НМТВ) [32], вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска [58], и в 2009 году в качестве потенциального этиологического агента в развитии рака молочной железы был рассмотрен вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) [5]. Для ВЭБ и ВПЧ показана и роль в качестве этиологического фактора при развитии опухолей других локализаций, в частности, ВЭБ-позитивный рак желудка выделяют в особый подтип опухолей данной локализации [47]. С ВЭБ ассоциированы и другие варианты карцином: назофарингеальная карцинома [16], лимфоэпителиально-подобные карциномы – (к которым относят и вышеназванный рак желудка), пищевода, миндалин, слюнных желез,

тимуса и лёгких [78]. Для ВПЧ уже доказана этиологическая роль в возникновении рака шейки матки (РШМ) [103], и исследования в этой области до сих пор являются актуальной темой [10, 62]. ВПЧ имеет ассоциацию и с другими типами опухолей человека – рак вульвы, пениса, анального канала, орофарингеальный (ротоглоточный) рак [82], рак мочевого пузыря, рак ободочной кишки [18], и плоскоклеточный рак пищевода [42, 65].

Вирус опухоли молочной железы (НМТV)

Вирусы опухолей молочной железы мыши (ММТV) имеют хорошо документированную причинную роль в опухолях молочной железы мыши у диких и экспериментальных животных [86]. Циркуляция ММТV в организме мышей осуществляется при участии лимфоцитов периферической крови. На раннем периоде онтогенеза число копий провируса в геноме достаточно ограничено. Во время взросления и активного деления эпителиальных клеток молочной железы, растущей под действием гормонов, встроенный в клеточный геном провирус получает возможность быстрого умножения копий в тысячи раз. По-видимому, провирус может встраиваться в клетки молочной железы, обладающие свойствами стволовых клеток, которые впоследствии дают начало множественным очагам опухолевого роста [9]. При этом, НМТV (human Mammary Tumor Virus/ ММТV-like)– бетаретровирус на 90-98% гомологичный вирусу опухоли молочной железы мышей (ММТV), был обнаружен в геноме лимфоцитов и опухолевых клеток (в нормальных тканях человека не выявлен) молочной железы еще в 1980 году [24]. В этом же году, основываясь на данных иммунологии и молекулярной биологии N.H. Sarkar были опубликованы данные о том, что вирус НМТV может быть вовлечен в онкопатологический процесс в организме человека [87]. В настоящий момент имеются данные о возможном прямом или опосредованном участии НМТV в развитии РМЖ.

Исследование, подтверждающее гипотезу о возможном влиянии данного вируса на возникновение онкопатологии у человека, опубликовано только в 2006 году. Было показано, что последовательность гена ENV (человеческий белок, связанный с белком оболочки ММТV) была обнаружена в опухолевых тканях молочной железы 38,0% женщин с диагнозом РМЖ [100]. И уже в 2007 году Melana et al. описали полную последовательность провирусной структуры ретровируса с 95% гомологией с геномом вируса ММТV, которую обозначи-

ли как человеческий вариант вируса ММТV (НМТV). Данное исследование показало, что клетки рака молочной железы в первичных культурах содержат НМТV-вирусные частицы и, соответственно, они могут играть определенную роль в патогенезе человеческого рака молочной железы [69]. В этом же году в работе S. Indik et al. была показана способность опухолевых клеток поддерживать репликацию вируса НМТV [51]. Годом позже, в исследовании Nachana et al. (2008) также была показана высокая распространенность последовательности гена ENV вируса НМТV в опухолевой ткани женщин с диагнозом РМЖ, которая достигала 74,0% [40].

В настоящее время нет претензий к методике выявления вируса, производимой при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования, но, по-прежнему, остро стоит вопрос об этиологической роли НМТV в развитии РМЖ. В исследовании T. Nartey et al. (2017) было проведено секвенирование парафинизированной ткани молочной железы для идентификации последовательностей оболочки гена ENV вируса НМТV в образцах биопсии молочных желез 25 женщин, у которых через несколько лет (период составил 1–11 лет) развился РМЖ. Было показано, что из 25 пациенток НМТV идентифицирован в 6 образцах (24%). Среди 25 биопсий опухолей молочной железы этих же пациенток, взятых через 1–11 лет после первой биопсии, 9 содержали НМТV (36%), причем среди этих 9 образцов были пять пациенток ранее вирус-позитивных по НМТV [73]. Несмотря на высокую распространенность последовательностей гена ENV НМТV вируса, до сих пор не понятно происхождение данных генетических элементов и отсутствуют достаточные доказательства об этиологической роли вируса НМТV в развитии РМЖ у женщин. Возможно, идентификация последовательностей НМТV в тканях молочной железы соответствует ключевому критерию развития НМТV-позитивного РМЖ [73].

В период с 1995 по 2008 годы проведено небольшое количество исследований в попытке определения ассоциации НМТV с опухолью молочной железы и клиническим влиянием на РМЖ. Получены противоречивые данные, которые собраны в табл. 1 в хронологическом порядке. Мы провели мета-анализ этих данных при помощи программы Comprehensive Meta-Analysis 3.0. В общей сложности в приведенных публикациях было представлено 1389 образцов опухолевой ткани и 750 образцов нормальной ткани молочной железы (табл. 1).

На рис. 1 представлены таблица мета-анализа и Forest-plot. Установлен высокий уровень НМТV-инфекции в опухоли молочной желе-

Таблица 1. Частота выявления вируса НМТВ в опухолевой и нормальной ткани молочной железы

Ссылка	Страна	НМТВ+ опухоль молочной железы / общее количество обследованных случаев опухолей молочной железы	НМТВ+ нормальная ткань молочной железы / общее количество обследованных случаев
[96]	США	121/314 (38.5%)	2/107 (1.9%)
[27]	США	27/73 (37.0%)	0/35 (0%)
[97]	США	188/495 (38.0%)	2/155 (1.3%)
[68]	США	32/106 (30.2%)	1/106 (0.9%)
[101]	США	0/18 (0%)	0/18 (0%)
[32]	Австралия, Вьетнам	20/165 (12.1%)	0/60 (0%)
[61]	Австралия	15/20 (75.0%)	5/22 (22.7%)
[28]	США	6/12 (50.0%)	2/111 (1.8%)
[11]	Швеция	0/18 (0%)	0/11 (0%)
[40]	Тунис	17/122 (13.9%)	0/122 (0%)
[35]	Япония	0/46 (0%)	0/3 (0%)
Сумма		426/1389 (30.7%)	12/750 (1.6%)

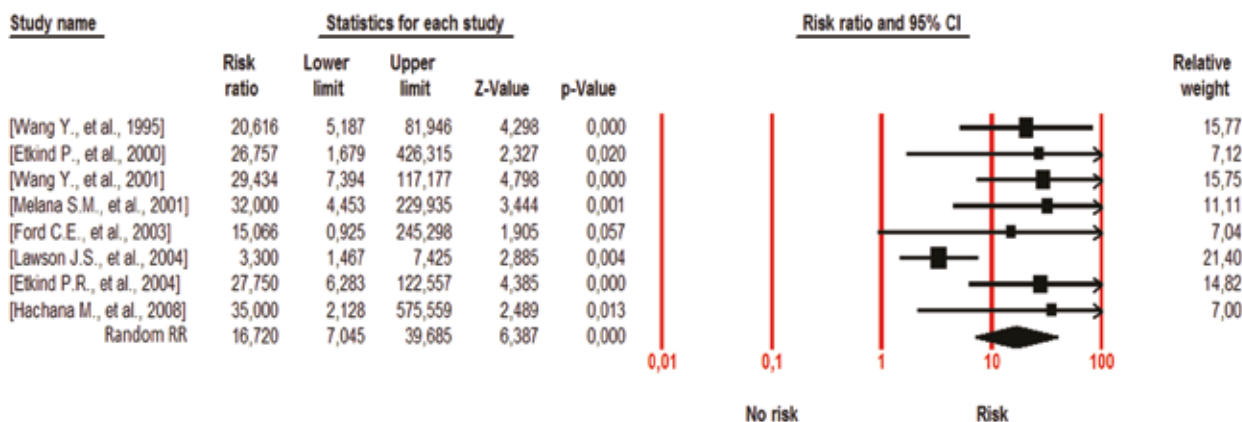


Рис. 1. Результаты мета-анализа частоты инфицированности НМТВ опухоли молочной железы

зы, результирующий относительный риск развития РМЖ при НМТВ инфекции составил $RR(95\%CI)=16.7(7.0-39.7)$ при $p = 1.69 \times 10^{-10}$. Показатель гетерогенности выборки I^2 составил 53% и Cochrane Q -test (p -value=0.037, при необходимом уровне $p>0.1$), поэтому была использована Random модель.

Таким образом, несмотря на накопленные клинические данные, позволяющие связывать РМЖ и вирус НМТВ, доказательная база на современном этапе пока не сформирована. Результаты мета-анализа свидетельствуют об ассоциации НМТВ-инфекции с опухолью молочной железы и риском развития РМЖ. Вне всяких сомнений, для исследования этиологической роли данного вируса НМТВ в канцерогенезе РМЖ, необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования [48].

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ)

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), один из восьми известных вирусов герпеса, является одним из наиболее распространенных вирусов, при

этом самой известной причиной возникновения инфекционного мононуклеоза. Более 90% населения земного шара являются носителями данного вируса, и большинство людей не испытывают никаких последствий от наличия данной инфекции. Однако, для некоторых лиц вирус связан с возникновением различных видов рака, включая лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина, рак носоглотки, аденокарциному желудка, лейомиосаркому, рак пищевода/миндалины/слюнных желез/тимуса/легких [78]. С ВЭБ связаны и мезенхимальные опухоли, такие как гладкомышечные опухоли, фолликулярная дендритоклеточная саркома и миоперицитомы [57, 83].

Согласно концепции вирусного канцерогенеза считается, что вирус Эпштейн-Барр играет важную роль в инициации развития опухолевого процесса. При этом показано, что при инфицировании ВЭБ на более поздних стадиях развития рака наблюдается повышение онкогенных свойств у опухоли, таких как инвазивность и метастазирование, что неблагоприятно сказывается на исходе заболевания [72].

Впервые проверить ассоциативные данные о связи ВЭБ и рака молочной железы решили M.J. Gaffey et al. еще в 1993 году [36]. На выборке из 35 больных медуллярным РМЖ авторами было показано отсутствие данного вируса в опухолевой ткани пациентов. Но уже в 1995 году получены положительные результаты. Из 91 образца опухоли молочной железы 19 явились инфицированными ВЭБ (20.9%) [56]. В 1999 году в работе M. Bonnet et al. из 100 обследованных биопсий РМЖ 51 (51.0%) была инфицирована вирусом. Важно отметить, что в исследование также включена контрольная выборка – 30 образцов нормальной ткани, из которых только в 3 обнаружили наличие ВЭБ [12].

В 2001 г. Y. Yasui et al. предложили гипотезу о возможной связи между инфицированием вирусом Эпштейн-Барр в юношеском или взрослом периоде и повышенной частотой возникновения РМЖ [98]. В подтверждение данного исследования Maria Victoria Preciado et al. в 2005 году были опубликованы данные о корреляции между вирусом Эпштейн-Барр и эпителиальными клетками различных подгрупп опухолей молочной железы. В исследование было включено 69 пациенток с диагнозом

РМЖ. В качестве материала использовались образцы биопсии от каждой из пациенток, в качестве контроля – 8 образцов нормальных тканей молочных желез здоровых женщин. ВЭБ-инфицированные клетки идентифицировали с помощью иммуногистохимического анализа с использованием моноклонального антитела против ядерного антигена 1 вируса Эпштейн-Барра (EBNA-1). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) использовали для идентификации ДНК ВЭБ, с праймерами, которые покрывали ВЭБ-кодированную РНК (EBER) и BamHIW-области. В результате проведения данной работы показано, что экспрессия EBNA-1 наблюдалась в опухолевых эпителиальных клетках в 24 из 69 (35.0%) случаев. Иммуногистохимический анализ и ПЦР не выявили наличие ВЭБ в контрольных образцах. Полученные результаты демонстрируют наличие экспрессии вируса Эпштейн-Барр, ограниченного эпителиальными опухолевыми клетками молочной железы. Авторами указывается также, что достоверной связи между экспрессией ВЭБ и ухудшением клинических и патологических характеристик пациентов не наблюдалось [84].

По мнению R.S. Perkins et al. (2006) обнаружение ДНК ВЭБ в тканях опухоли и отсут-

Таблица 2. Частота выявления ВЭБ в опухолевой и нормальной ткани молочной железы

Ссылка	Страна	ВЭБ+ опухоль молочной железы/ общее количество обследованных случаев опухолей молочной железы	ВЭБ+ нормальная ткань молочной железы /общее количество обследованных случаев
[12]	США	51/100 (51.0%)	3/30 (10.0%)
[84]	Аргентина	24/69 (34.8%)	0/8 (0%)
[31]	Франция	162/509 (31.8%)	0/3 (0%)
[50]	США	7/10 (70.0%)	4/10 (40.0%)
[94]	Китай	28/62 (45.2%)	0/12 (0%)
[81]	США	0/45 (0%)	0/45 (0%)
[29]	Египет	8/40 (20.0%)	0/20 (0%)
[67]	Великобритания	64/196 (32.7%)	1/15 (6.7%)
[53]	Иран	0/100 (0%)	0/42 (0%)
Сумма		344/1131 (30.4%)	8/185 (4.3%)

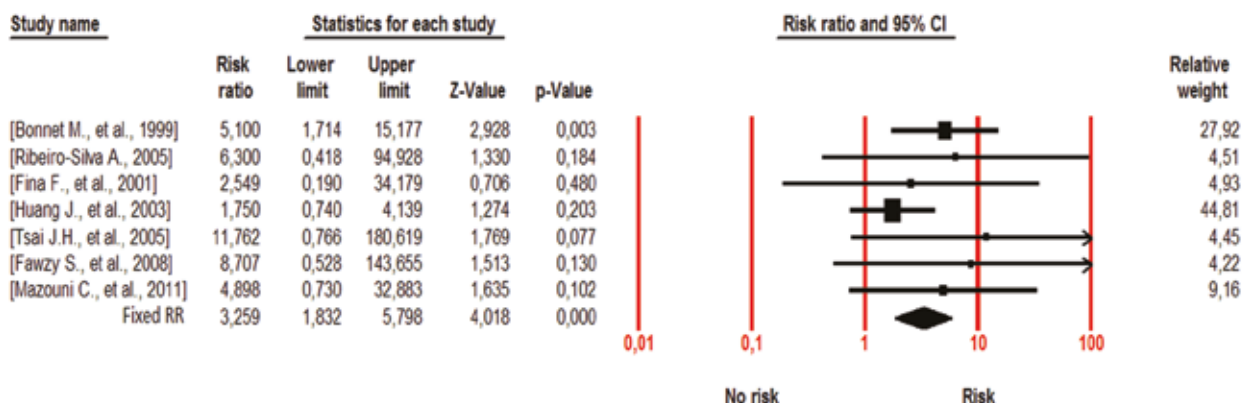


Рис. 2. Результаты мета-анализа частоты ВЭБ –инфекции опухоли молочной железы

ствие его либо сниженное количество в периферической крови, говорит в пользу наличия связи между вирусом и карциномой молочной железы [80]. A. Trabelsi et al. (2007) высказался о возможной причастности ВЭБ к двум типам РМЖ – медуллярной карциноме молочной железы и карциноме с лимфоидной стромой [93].

В табл. 2 приведены исследования за период с 1993 по 2011 годы, посвященные изучению частоты инфицированности вирусом ВЭБ опухоли молочной железы. В общей сложности было обследовано 1131 опухоль молочной железы и 185 образцов нормальной ткани молочной железы, частота инфицирования ВЭБ опухолевой ткани составила 30.4% и 4.3% в нормальной ткани молочной железы.

На рис. 2 представлены результаты мета-анализа, который показал статистически значимую высокую частоту инфицированности ВЭБ опухоли молочной железы. Относительный риск развития РМЖ при ВЭБ инфекции составил $RR(95\%CI)=3.3(1.8-5.8)$ при $p = 0,00006$. Показатель гетерогенности выборки I^2 составил 0% и Cochrane Q -test (p -value=0.621), поэтому была использована Fixed модель.

В 2015 году были опубликованы данные по исследованию распространенности данного вируса в 108 образцах ткани молочной железы с использованием ПЦР и микрочипового анализа. Было показано, что ВЭБ присутствует в 56/108 (51.9%) случаев РМЖ. Кроме того, также получены данные о том, что повышение экспрессии гена LMP1 ВЭБ связано с опухолью инвазивного фенотипа в большинстве исследуемых образцов [1]. Интересные данные получены в 2017 году группой ученых во главе с Sally L. Glaser. Из 127 пациенток (произвольно выбранных) – 22 (17.3%) имели ВЭБ-положительный статус. ВЭБ-носительство определяли 2 независимыми методами ПЦР. На наш взгляд, наиболее значимые результаты этой работы представлены в следующем ключе – прослежена общая выживаемость пациенток за период с 1998-2002 по 2012 годы. Период наблюдения 0.4-14.9 лет (медиана, 11.0 лет). Показано, что наличие ВЭБ не влияло на выживаемость молодых женщин (в возрасте менее 50-ти лет). Обнаружено, что 7 из 22 (31.8%) женщин с ВЭБ-положительными опухолями умерли, в то время как у пациенток с ВЭБ-отрицательными опухолями умерло (20.0%) — 21 из 105 больных ($p = 0.55$ (log-rank тест) Для пациенток в возрасте более 50 лет ВЭБ носительство снижает выживаемость (для ВЭБ-положительных и отрицательных опухолей соответственно: 2 смерти из 3 и 2 смерти из 27, $p = 0.001$, log-rank тест), однако в этом случае можно говорить о малочисленности выборки [37].

Таким образом, как показал мета-анализ, вирус Эпштейн-Барр ассоциирован с опухолью молочной железы и отмечается высокая частота инфицированности опухолевой ткани, однако требуется расширенные исследования на более разнообразных выборках. Интерес представляют и первые данные о влиянии ВЭБ на гистотип и исход заболевания, они могут привести к выделению нового подтипа рака молочной железы, требующего более агрессивной терапии.

Вирус папилломы человека

Как уже говорилось выше, вирусы папилломы человека (ВПЧ), инфицирующие эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек, этиологически связаны с развитием патологических изменений шейки матки и, собственно, рака шейки матки, а также аногенитальных бородавок (кондилом) и рецидивирующего респираторного папилломатоза со злокачественными новообразованиями ануса, вульвы, вагины, пениса, а также области головы и шеи [85, 88, 92]. Первое сообщение о возможном участии ВПЧ в патогенезе РМЖ было опубликовано еще в 1990 году, в нем говорилось о взаимодействии ВПЧ с эпителиальными клетками молочной железы человека, вследствие чего наблюдалось снижение потребности клеток в ростовых факторах [8]. Вслед за тем опубликовано подтверждение данного предположения – гистологические срезы карциномы молочной железы и подмышечных лимфатических узлов были исследованы на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска, показано, что распространенность генома ВПЧ 16 генотипа в тканях молочной железы составляет 29,4% [23]. В конце прошлого столетия, после проведения большого количества исследований, ВПЧ был определен в качестве самого спорного кандидата на роль онковируса в развитии РМЖ [3, 55, 77].

В работе по исследованию генотипов ВПЧ de Villiers et al. в 2005 указали 16, 18 и 33 генотипы ВПЧ как основные типы, ассоциированные с РМЖ [22]. Вторят данному факту и другие группы исследователей. В ряде научных работ роль доминирующего генотипа в канцерогенезе клеток молочной железы отводится 33 генотипу ВПЧ [3, 54]. Спорные результаты были получены de Cremoux P. et al. (2008), используя метод гибридизации *in situ*, авторы отметили наличие генома ВПЧ33 в ядрах опухолевых клеток молочной железы, при этом не удалось с помощью ПЦР подтвердить наличие генома этого вируса в клетках опухоли молочной железы, что оставило широкое поле для рассуждений о механизмах вирус-индуцированной малигнизации клеток опухоли [20]. Чуть позже (в 2009 году) B. Heng et al,

была снова показана ассоциация ВПЧ с РМЖ. На небольшой выборке (28 больных инвазивной протоковой карциномой) была исследована инфицированность ВПЧ опухоли и прилежащей нормальной ткани. В 31.0% случаев в опухоли идентифицирован ВПЧ 18 генотипа и в 18.0% случаев подтверждено наличие ВПЧ в прилежащей ткани. Таким образом, авторы демонстрируют наличие ВПЧ высокого риска в опухолевых клетках молочной железы, и, кроме того, высказывают предположение о том, что онкогенные свойства ВПЧ для рака молочной железы очень похожи на канцерогенез ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки [45].

В том же году снова опубликовано опровержение полученного В. Heng et al. феномена. А.Р. Mendizabal-Ruiz et al. (2009) исследовал 67 образцов РМЖ и 40 образцов здоровой ткани на наличие ВПЧ 16, 18 и 33 генотипа методом ПЦР. Частота ВПЧ в опухоли молочной железы составила 4.4% (3/67) и ни одного положительного образца не было обнаружено среди образцов здоровой ткани. Низкая частота обнаружения ВПЧ заставила исследователей сделать вывод о том, что этот вирус не играет существенной роли в развитии РМЖ [70]. В 2012 году группа авторов во главе с Priscyla Waleska Simoes решила прекратить продолжающиеся споры вокруг вопроса этиологической/сопутствующей роли ВПЧ при РМЖ. Был проведен мета-анализ, включающий исследование по оценке распространенности вируса папилломы человека при РМЖ. Исследование включало анализ вирусологических данных по 2211 образцам больных РМЖ за 21 год (период исследований с 1990 по 2011 гг.). В целом, распространенность ВПЧ-инфекции у больных РМЖ составила 23.0% (95% CI, 21.2% – 24.8%). Распространенность ВПЧ колебалась от 13.4% (95% CI, 10.2% – 16%) в Европе, до 42.9% (95% CI, 36.4% – 49.4%) в Северной Америке и Австралии. Распространенность ВПЧ в контрольной группе составила 12,9%. Комбинированный анализ 9 исследований случай-контроль показал, что рак молочной железы коррелирует с наличием ВПЧ (OR(95% CI)=5.9(3.26 – 10.67) [90].

Не противоречит полученным данным и следующий мета-анализ, результаты которого схожи с предыдущим. В данный мета-анализ были включены 11 первичных исследований с целью изучения распространенности ВПЧ-инфекции среди 1539 больных РМЖ. Частота ВПЧ-положительного РМЖ составила 23.6% (95% CI 6.7 – 40.5).

Кроме этого, авторы указывают на то, что среди женщин с РМЖ наблюдалась высокая распространенность ВПЧ-инфекции, и, вероятность развития РМЖ у женщин с ВПЧ выше, чем у женщин без данного вируса [41].

В настоящее время полагают, что ВПЧ может иметь каузальную роль в развитии некоторых подтипов РМЖ. Причинная связь была продемонстрирована несколькими исследованиями. ВПЧ высокого онкогенного риска одного типа были выявлены и в тканях молочной железы, и при опухолях молочной железы, которые впоследствии получили дальнейшее развитие у тех же больных. Проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 4000 пациенток с доброкачественной опухолью молочной железы. Среди них были отобраны ВПЧ+ больные (855 человек), из которых у 41 женщины в течение последующих 10 лет был поставлен диагноз РМЖ (группа исследования, группа 1). В качестве контроля были использованы образцы нормальной ткани молочных желез от 21 пациента, у которых была проведена косметическая операция молочной железы (контрольная группа, группа 2). В контрольной группе ни у одного из пациентов не развился рак молочной железы в течение 10 лет после первоначальной косметической операции. Из 41 больной 1 группы опухоли молочной железы были инфицированы у 20 (48.8%) больных, что было показано при помощи метода секвенирования. Среди них ВПЧ 18 (50%), ВПЧ 16 (10%), ВПЧ 52 (10%) плюс по одному случаю ВПЧ 31 и 35 (по 5% каждый). У трех образцов было два типа ВПЧ. Далее, используя метод иммуногистохимии, было показано, что ВПЧ высокого риска при раке молочной железы являются биологически активными, что подтверждается экспрессией белка E7 ВПЧ. Было показано, что белок E7 может быть высоко экспрессирован в клетках доброкачественных новообразований молочной железы, но не экспрессируется в ядрах клеток последующих злокачественных опухолей молочной железы одного и того же пациента. Это свидетельствует о том, что биологическая активность ВПЧ при раке молочной железы может быть ранним явлением и в корне отличается от вирусного канцерогенеза рака шейки матки, который обычно требует постоянного присутствия активного ВПЧ в высоких концентрациях для злокачественной трансформации эпителия шейки матки [60]. Интересно при этом, что в исследовании К. Ohba et al. (2014) показано, что наличие ВПЧ-ассоциированной цервикальной инфекции и патологии шейки матки может предшествовать развитию ВПЧ-положительного РМЖ у одной и той же пациентки [76].

Если говорить о ВПЧ, как о персистирующей инфекции, то опубликована единственная работа о связи наличия ВПЧ при предраковой гинекологической патологии и дальнейшим развитием РМЖ. Для ретроспективного анализа были взяты данные по 87 782 пациентам с ВПЧ+ гинекологическим статусом и пролеченной предрако-

вой патологией шейки матки, срок наблюдения – 35 лет (с 1978 по 2013 годы). Абсолютный риск возникновения РМЖ у этих больных составил 7.7% (95% CI=7.3–8.1%). Стандартизованный коэффициент заболеваемости (SIR) РМЖ для такой группы пациенток повышен в первые пять лет после лечения (<1 года: SIR=1.2, 95% CI=0.92–1.5; 1–5 лет: SIR=1.2, 95% CI=1.1–1.3; более 5 лет: SIR=1.1, 95% CI=1.0–1.1) [91].

Изучалась и вирусная нагрузка, и было показано, что вирусная нагрузка ВПЧ при раке молочной железы является крайне низкой по сравнению с нагрузкой при раке шейки матки (примерно в 2000 раз ниже) [46, 54] (табл. 3). В этом отношении имеется сходство с низкой вирусной нагрузкой при раке гортани [13, 25].

Таблица 3. Вирусная нагрузка ВПЧ в ткани опухоли молочной железы и шейки матки

Содержание вируса	Рак молочной железы	Рак шейки матки
Количество копий ДНК ВПЧ/ количество клеток	0.00054–0.0021	13
Количество копий ДНК ВПЧ/нг	0.082–0.32	2,000
Количество копий ДНК ВПЧ/50 нг	4–16	98,500

Именно поэтому, идентификация ВПЧ при РМЖ опухоли затруднительна с использованием методов амплификации, таких как полимеразная цепная реакция или секвенирование. Низкая вирусная нагрузка является вероятной причиной того, что в части исследовательских лабораторий не смогли обнаружить ВПЧ при РМЖ. С другой стороны, последовательности генов ВПЧ были идентифицированы в опухолях молочной железы почти в 30 исследованиях, проведенных в 20 странах мира [7, 102] (табл. 4). Что касается идентификации типов ВПЧ, показано, что 16 и 18 высокоонкогенные генотипы являются самыми распространенными в опухолях молочной железы, имеющих вирусную составляющую [7]. Однако, исключение составляют Китай и Япония – для этих двух стран наиболее распространенными являются 33, 58 типы ВПЧ [34, 99] (табл. 4).

Мы провели мета-анализ инфицированности ВПЧ опухолевой ткани молочной железы (рис. 3). В мета-анализ были включены 29 первичных исследований (в том числе первое и единственное в России наше исследование). В анализ включено 2446 образцов опухолевой ткани

Таблица 4. Частота выявления ВПЧ в опухолевой и нормальной ткани молочной железы

Ссылка	Страна	ВПЧ+ опухоль молочной железы/ общее количество обследованных случаев опухолей молочной железы	ВПЧ+ нормальная ткань молочной железы /общее количество обследованных случаев	Наиболее распространенные типы ВПЧ
[70]	Мексика	3/67 (4.4%)	0/40 (0%)	16, 18, 33
[60]	США, Австралия	20/41 (48.8%)	0/21 (0%)	18, 16, 52, 31, 35
[99]	Япония/Китай	18/52 (35%)	0/15 (0%)	18, 33
[17]	Бразилия	25/101 (25%)	0/41 (0%)	16, 18
[94]	Тайвань	8/62 (13%)	2/42 (5%)	-
[15]	Корея	8/123 (7%)	0/31 (0%)	16, 18, 58
[39]	Турция	37/50 (74%)	9/16 (56%)	18, 33
[44]	Китай	24/40 (60%)	1/20 (5%)	16
[21]	Мексика	15/41 (37%)	0/43 (0%)	16, 18
[45]	Австралия	8/26 (31%)	3/28 (11%)	16, 18
[46]	Мексика	6/60 (10%)	7/60 (12%)	16
[71]	Китай	4/62 (6%)	0/46 (0%)	16, 18
[14]	Китай	0/48 (0%)	3/30 (10%)	6, 11
[89]	Иран	15/43 (35%)	1/40 (3%)	16, 18
[33]	Италия	9/31 (29%)	0/12 (0%)	16, 18
[38]	Австралия	25/50 (50%)	8/40 (20%)	16, 18
[64]	Китай	48/224 (21%)	6/37 (16%)	16, 18, 33, 58
[2]	Иран	22/65 (34%)	0/65 (0%)	16
[4]	Ирак	60/129 (47%)	3/41 (7%)	16, 18, 33
[26]	Иран	0/100 (0%)	0/50 (0%)	-
[66]	Иран	10/55 (18%)	7/51 (14%)	16
[79]	Китай	2/100 (2%)	0/50 (0%)	18
[34]	Китай	25/169 (15%)	1/83 (1%)	58
[63]	Китай	3/187 (2%)	0/92 (0%)	6, 16, 18
[102]	Китай	0/77 (0%)	0/77 (0%)	-
[95]	Испания	0/76 (0%)	0/2 (0%)	-
[30]	Южная Америка	10/24 (41,7%)	0/20 (0%)	51, 33, 18
[52]	Индия	203/313 (64.9%)	1/21 (9.5%)	16, 18, 33
Наше исследование	Россия	1/30 (3.3%)	0/30 (0%)	16
Сумма		609/2446 (25%)	52/1144 (4.5%)	

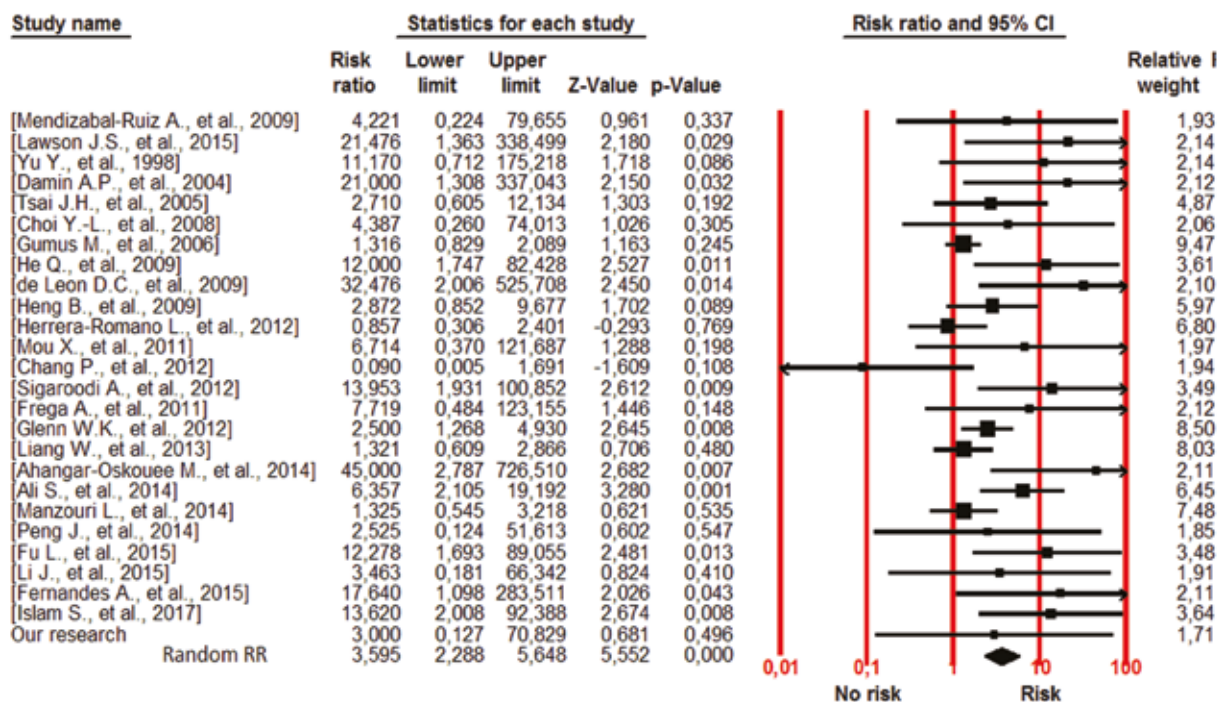


Рис. 3. Результаты мета-анализа ассоциации частоты инфицированности ВПЧ с опухолью молочной железы

и 1144 образцов нормальной ткани (табл. 4). Распространенность ВПЧ в опухолевой ткани молочной железы составила 25%, что несколько выше, чем в предыдущих двух мета-анализах [41, 90].

При помощи мета-анализа установлена статистически значимо высокая частота ВПЧ-инфекции опухоли молочной железы по сравнению с нормальной тканью. Показатель относительного риска (RR) развития РМЖ при ВПЧ инфекции составил RR(95%CI)=3.6(2.3-5.6) при $p = 2.82 \times 10^{-8}$. Показатель гетерогенности выборки I^2 составил 50.7% и Cochrane Q-test (p -value=0,00174), поэтому была использована Random модель (рис. 3).

Высокая частота инфицированности ВПЧ опухоли молочной железы и значительный показатель относительного риска (RR) развития РМЖ при ВПЧ инфекции соответствует результатам недавнего мета-анализа на основе отдельных исследований, включенных и в эту табл. 4 [7]. Наш мета-анализ выполнен на большей выборке и имеет высокий уровень доверительной вероятности.

Однако данные мета-анализа не позволяют говорить об этиологической роли ВПЧ при развитии РМЖ. Исследования в этой области пока крайне немногочисленны. Показано, что наличие ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки может предшествовать развитию ВПЧ-положительного РМЖ, а женщины с патологией шейки матки подвергаются более высокому, чем ожидалось, риску развития рака молочной

железы [59]. Наиболее четкий ответ на вопрос об этиологической роли ВПЧ в развитии РМЖ даст анализ заболеваемости раком молочной железы у пациентов, прошедших и не прошедших ВПЧ вакцинацию.

Немного публикаций, в которых был бы изучена клиническая значимость ВПЧ инфекции у больных РМЖ, в частности прогностическая значимость ВПЧ-инфекции опухолевой ткани. В этом плане очень интересные результаты опубликованы Saimul Islam et al. (2017). В данное исследование вошли 313 образцов от больных раком молочной железы – 272 без неoadъювантной химиотерапии (НХТ) (группа 1), 41 – с НХТ (группа 2). Инфицированность ВПЧ была обнаружена у 63.9% (174/272) в группе 1 и 71.0% (29/41) в группе 2. Распространенность ВПЧ16, ВПЧ 18 и ВПЧ 33 в группе 1 была в следующем порядке: 69.0% (120/174), 35.0% (61/174), 2.9% (5/174) соответственно. Коинфекция ВПЧ16 и ВПЧ18 наблюдалась в 25.2% (44/174) образцах. У 18.3% (32/174) образцов были выявлены другие высокоонкогенные типы вируса. Аналогичная тенденция распределения подтипов ВПЧ наблюдалась в образцах группы 2: ВПЧ 16 – 69.0% (20/29), ВПЧ18 – 65.0% (19/29), ВПЧ33 – 3.4% (1/29), и 6.9% (2/19) других генотипов ВПЧ. Около 48.2% (14/29) образцов показали коинфекцию ВПЧ16 и ВПЧ18, а 5% (1/19) образцов показали коинфекцию ВПЧ 16, ВПЧ 18 и ВПЧ 33. Также от общего числа ВПЧ+ образцов отобраны 21 прилегающая ткань (15 от группы 1, 6 от группы 2). И

всего по 1 положительному результату – 9.5% (1/21) прилегающих нормальных тканей молочной железы показали ВПЧ-инфекцию, хотя их опухолевые ткани были ВПЧ-положительными (по 1 на группу, соответственно). Физическое состояние ВПЧ16 определяли с помощью мультиплексной ПЦР по отношению количества копий E2/E6. В образцах группы 1 наблюдалась статистически значимая высокая частота интегрированной в геном опухолевых клеток ВПЧ16 (87.5%, 105/120) по сравнению с частотой эписомальной формы вируса (4.2%, 5/120) ($p = 0,01$). Смешанная форма была зарегистрирована в 8.3% (10/120) образцах. Аналогичную тенденцию наблюдали в образцах группы 2: с интегрированной формой -80.9% (17/21), с эписомальной формой – 4.8% (1/21) и 14.3% (3/21) со смешанной формой. Физический статус ВПЧ16 не показал значительной корреляции с различными клинико-патологическими параметрами из-за высокой распространенности интегрированной формы. Для анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера, была сокращена первоначальная выборка пациенток. Из группы 1 (без НХТ) 5-тилетняя выживаемость была оценена для 107 пациенток, из группы 2 – для 38 пациенток. Статистически значимые различия показаны для группы 1 – выживаемость ВПЧ+ пациенток была меньшей по сравнению с ВПЧ-негативными больными ($p=0,04$). Для группы 2 статистически значимых различий выживаемости в зависимости от статуса ВПЧ обнаружено не было [52].

Результаты этого исследования противоречат работам, посвященным изучению выживаемости больных различных онкологических локализаций в зависимости от статуса ВПЧ. По результатам мета-анализов при плоскоклеточных опухолях головы и шеи было показано, что у ВПЧ-положительных пациентов по сравнению с ВПЧ-негативными значительно выше показатели общей и безрецидивной выживаемости [6, 13, 19, 75]. При исследовании 84 больных РШМ было показано значительно более низкая безрецидивная и общая выживаемость ВПЧ-пациентов, получавших радиотерапию [43]. В другом исследовании также была установлена благоприятный исход у больных при наличии ВПЧ у больных РШМ [49]. В нашем собственном исследовании было показано, что у больной РМЖ с ВПЧ-положительной опухолью (подтверждено при помощи ПЦР и ИГХ), при нескольких неблагоприятных факторах прогноза, таких как лимфогенное метастазирование, высокий уровень экспрессии Ki67, наличие хромотриписа в опухоли, высокий уровень генетической нестабильности, отмечается хороший ответ на предоперационную химиотерапию (98% уменьшение

объема опухоли) и, что очень важно, 8-летняя безрецидивная выживаемость.

Таким образом, проведенные мета-анализы позволяют считать установленным фактом ассоциацию ВПЧ инфекции с опухолевой тканью молочной железы. Этиологическая роль ВПЧ в развитии рака молочной матки пока не доказана. Немного известно и о клинической значимости ВПЧ-инфекции опухоли молочной железы. Большой проблемой является крайне низкий уровень вирусной нагрузки ВПЧ в опухоли молочной железы, что требует подтверждения ВПЧ-положительных случаев РМЖ при помощи двух независимых методов.

Заключение

По трем изученным группам вирусов были проведены мета-анализы, которые убедительно продемонстрировали высокую частоту и ассоциацию вирусной-инфекции с опухолевой тканью молочной железы. НМТВ, ВЭБ и ВПЧ могут присутствовать в опухоли молочной железы и в некоторых случаях продемонстрирована клиническая значимость вирусной инфекции, которая может оказывать влияние на исход заболевания и чувствительность к лечению. Доказательство этиологической роли НМТВ, ВЭБ и ВПЧ в развитии РМЖ еще предстоит получить, наиболее близко к доказательству казуальной значимости стоит ВПЧ, для которого, прежде всего, надо проанализировать заболеваемость раком молочной железы у ВПЧ-вакцинированной и не вакцинированной когорты.

Благодарность

Работа поддержана грантом РФФ №17-15-01203 «Метастатические клоны опухоли молочной железы».

ЛИТЕРАТУРА

1. Aboukassim T., Yasmeen A., Akil N. et al. Incidence of Epstein-Barr virus in Syrian women with breast cancer: A tissue microarray study // Human vaccines & immunotherapeutics. — 2015. — Vol. 11. — № 4. — P. 951-955.
2. Ahangar-Oskouee M., Shahmahmoodi S., Jalilvand S. et al. No detection of 'high-risk' human papillomaviruses in a group of Iranian women with breast cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2014. — Vol. 15. — P. 4061-4065.
3. Akil N., Yasmeen A., Kassab A. et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study // British journal of cancer. — 2008. — Vol. 99. — № 3. — P. 404-407.
4. Ali S., Al-Alwan N., Al-Alwany S. Detection and genotyping of human papillomavirus in breast cancer tissues from

- Iraqi patients/Détection et génotypage du papillomavirus humain dans les tissus mammaires cancéreux de patientes en Iraq // *Eastern Mediterranean Health Journal*. — 2014. — Vol. 20. — № 6. — P. 372-377.
5. Amarante M.K., Watanabe M.A.E. The possible involvement of virus in breast cancer // *Journal of cancer research and clinical oncology*. — 2009. — Vol. 135. — № 3. — P. 329-337.
 6. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363. — № 1. — P. 24-35.
 7. Bae J.-M., Kim E.H. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies // *Infectious agents and cancer*. — 2016. — Vol. 11. — № 1. — P. 1-8.
 8. Band V., Zajchowski D., Kulesa V., Sager R. Human papilloma virus DNAs immortalize normal human mammary epithelial cells and reduce their growth factor requirements // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1990. — Vol. 87. — № 1. — P. 463-467.
 9. Bar-Sinai A., Bassa N., Fischette M. et al. Mouse Mammary Tumor Virus Env-Derived Peptide Associates with Nucleolar Targets in Lymphoma, Mammary Carcinoma, and Human Breast Cancer // *Cancer research*. — 2005. — Vol. 65. — № 16. — P. 7223-7230.
 10. Bava S.V., Thulasidasan A.K.T., Sreekanth C.N., Anto R.J. Cervical cancer: A comprehensive approach towards extermination // *Annals of medicine*. — 2016. — Vol. 48. — № 3. — P. 149-161.
 11. Bindra A., Muradrasoli S., Kisekka R. et al. Search for DNA of exogenous mouse mammary tumor virus-related virus in human breast cancer samples // *Journal of general virology*. — 2007. — Vol. 88. — № 6. — P. 1806-1809.
 12. Bonnet M., Guinebretiere J.-M., Kremmer E. et al. Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers // *Journal of the National Cancer Institute*. — 1999. — Vol. 91. — № 16. — P. 1376-1381.
 13. Bychkov V., Nikitina E., Ibragimova M. et al. Comprehensive meta-analytical summary on human papillomavirus association with head and neck cancer // *Experimental Oncology*. — 2016. — Vol. 38. — № 2. — P. 68-72.
 14. Chang P., Wang T., Yao Q. et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China // *Medical Oncology*. — 2012. — Vol. 29. — № 2. — P. 521-525.
 15. Choi Y.-L., Cho E.Y., Kim J.H. et al. Detection of human papillomavirus DNA by DNA chip in breast carcinomas of Korean women // *Tumor Biology*. — 2008. — Vol. 28. — № 6. — P. 327-332.
 16. Cytology: diagnostic principles and clinical correlates / Cibas E.S., Ducatman B.S.: Elsevier Health Sciences, 2013. — 561 p.
 17. Damin A.P., Karam R., Zettler C.G. et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas // *Breast cancer research and treatment*. — 2004. — Vol. 84. — № 2. — P. 131-137.
 18. Damin D., Ziegelmann P., Damin A. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Colorectal Disease*. — 2013. — Vol. 15. — № 8. — P. e420-e428.
 19. Dayyani F., Etzel C.J., Liu M. et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) // *Head & neck oncology*. — 2010. — Vol. 2. — № 1. — P. 1-11.
 20. de Cremoux P., Thioux M., Lebigot I. et al. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma // *Breast cancer research and treatment*. — 2008. — Vol. 109. — № 1. — P. 55-58.
 21. de León D.C., Montiel D.P., Nemcova J. et al. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients // *BMC cancer*. — 2009. — Vol. 9. — № 1. — P. 1-12.
 22. de Villiers E.-M., Sandstrom R.E., zur Hausen H., Buck C.E. Presence of papillomavirus sequences in condylo-matous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast // *Breast Cancer Research*. — 2004. — Vol. 7. — № 1. — P. 1-9.
 23. Di Lonardo A., Venuti A., Marcante M.L. Human papillomavirus in breast cancer // *Breast cancer research and treatment*. — 1992. — Vol. 21. — № 2. — P. 95-100.
 24. Dion A.S., Farwell D.C., Pomenti A.A., Girardi A.J. A human protein related to the major envelope protein of murine mammary tumor virus: identification and characterization // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1980. — Vol. 77. — № 3. — P. 1301-1305.
 25. Dvoryaninova O., Choizonov E., Litviakov N. [The clinical aspects of HPV-positive cancer of the oral cavity and oropharynx] // *Vestnik otorinolaringologii*. — 2016. — Vol. 81. — № 1. — P. 72-77.
 26. Eslamifar A., Ramezani A., Azadmanesh K. et al. Assessment of the Association between Human Papillomavirus Infection and Breast Carcinoma // *Iranian journal of Pathology*. — 2015. — Vol. 10. — № 1. — P. 41-46.
 27. Etkind P., Du J., Khan A., Pillitteri J., Wiernik P.H. Mouse mammary tumor virus-like ENV gene sequences in human breast tumors and in a lymphoma of a breast cancer patient // *Clinical Cancer Research*. — 2000. — Vol. 6. — № 4. — P. 1273-1278.
 28. Etkind P.R., Stewart A.F., Dorai T. et al. Clonal isolation of different strains of mouse mammary tumor virus-like DNA sequences from both the breast tumors and non-Hodgkin's lymphomas of individual patients diagnosed with both malignancies // *Clinical Cancer Research*. — 2004. — Vol. 10. — № 17. — P. 5656-5664.
 29. Fawzy S., Sallam M., Awad N.M. Detection of Epstein-Barr virus in breast carcinoma in Egyptian women // *Clinical biochemistry*. — 2008. — Vol. 41. — № 7. — P. 486-492.
 30. Fernandes A., Bianchi G., Feltri A.P., Pérez M., Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors // *ecancermedicinalscience*. — 2015. — Vol. 9. — P.1-9.
 31. Fina F., Romain S., Ouafik L.H. et al. Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas // *British journal of cancer*. — 2001. — Vol. 84. — № 6. — P. 783-790.
 32. Ford C.E., Tran D., Deng Y., Rawlinson W.D., Lawson J.S. Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast tumors of Australian and Vietnamese women // *Clinical Cancer Research*. — 2003. — Vol. 9. — № 3. — P. 1118-1120.
 33. Frega A., Lorenzon L., Bononi M. et al. Evaluation of E6 and E7 mRNA expression in HPV DNA positive breast cancer // *European journal of gynaecological oncology*. — 2011. — Vol. 33. — № 2. — P. 164-167.

34. Fu L., Wang D., Shah W. et al. Association of human papillomavirus type 58 with breast cancer in Shaanxi province of China // *Journal of medical virology*. — 2015. — Vol. 87. — № 6. — P. 1034-1040.
35. Fukuoka H., Moriuchi M., Yano H. et al. No association of mouse mammary tumor virus-related retrovirus with Japanese cases of breast cancer // *Journal of medical virology*. — 2008. — Vol. 80. — № 8. — P. 1447-1451.
36. Gaffey M., Frierson Jr H., Mills S., Boyd J. et al. Medullary carcinoma of the breast. Identification of lymphocyte subpopulations and their significance // *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* — 1993. — Vol. 6. — № 6. — P. 721-728.
37. Glaser S., Canchola A., Keegan T. et al. Variation in risk and outcomes of Epstein-Barr virus-associated breast cancer by epidemiologic characteristics and virus detection strategies: an exploratory study // *Cancer causes & control: CCC*. — 2017. — Vol. 28. — № 3. — P. 273-287.
38. Glenn W.K., Heng B., Delprado W. et al. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumour virus as multiple viruses in breast cancer // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — № 11. — P. e48788.
39. Gumus M., Yumuk P., Salepci T. et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples // *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. — 2006. — Vol. 25. — № 4. — P. 515-521.
40. Hachana M., Trimeche M., Ziadi S. et al. Prevalence and characteristics of the MMTV-like associated breast carcinomas in Tunisia // *Cancer letters*. — 2008. — Vol. 271. — № 2. — P. 222-230.
41. Haghshenas M.R., Mousavi T., Moosazadeh M., Afshari M. Human papillomavirus and breast cancer in Iran: a meta-analysis // *Iranian journal of basic medical sciences*. — 2016. — Vol. 19. — № 3. — P. 231-237.
42. Halec G., Schmitt M., Egger S. et al. Mucosal alpha-papillomaviruses are not associated with esophageal squamous cell carcinomas: Lack of mechanistic evidence from South Africa, China and Iran and from a world-wide meta-analysis // *International journal of cancer*. — 2016. — Vol. 139. — № 1. — P. 85-98.
43. Harima Y., Sawada S., Nagata K. et al. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. — 2002. — Vol. 52. — № 5. — P. 1345-1351.
44. He Q., Zhang S.-Q., Chu Y.-L. et al. The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma // *Molecular biology reports*. — 2009. — Vol. 36. — № 4. — P. 807-812.
45. Heng B., Glenn W., Ye Y. et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer // *British journal of cancer*. — 2009. — Vol. 101. — № 8. — P. 1345-1350.
46. Herrera-Romano L., Fernández-Tamayo N., Gómez-Conde E. et al. Absence of human papillomavirus sequences in epithelial breast cancer in a Mexican female population // *Medical Oncology*. — 2012. — Vol. 29. — № 3. — P. 1515-1517.
47. Hoffmann W. Stem cells, self-renewal and cancer of the gastric epithelium // *Current medicinal chemistry*. — 2012. — Vol. 19. — № 35. — P. 5975-5983.
48. Holland J.F., Melana S., Nartey T. et al. Human mammary tumor virus (HMTV) is a breast cancer pathogen // *Cancer research*. — 2016. — Vol. 76. — № 14 Supplement. — P. 4062-4062.
49. Holm R., Kraus I., Skomedal H. et al. Human papillomavirus DNA and e6/e7 mRNA status in relation to survival of patients treated for cervical squamous cell carcinoma // *The Open Virology Journal*. — 2008. — Vol. 11. — № 2. — P. 74-81
50. Huang J., Chen H., Hutt-Fletcher L. et al. Lytic viral replication as a contributor to the detection of Epstein-Barr virus in breast cancer // *Journal of Virology*. — 2003. — Vol. 77. — № 24. — P. 13267-13274.
51. Indik S., Günzburg W.H., Kulich P. et al. Rapid spread of mouse mammary tumor virus in cultured human breast cells // *Retrovirology*. — 2007. — Vol. 4. — № 1. — P. 1.
52. Islam S., Dasgupta H., Roychowdhury A. et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12. — № 2. — P. e0172760.
53. Kadivar M., Monabati A., Joulaee A., Hosseini N. Epstein-Barr virus and breast cancer: lack of evidence for an association in Iranian women // *Pathology & Oncology Research*. — 2011. — Vol. 17. — № 3. — P. 489-492.
54. Khan N., Castillo A., Koriyama C. et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan // *British journal of cancer*. — 2008. — Vol. 99. — № 3. — P. 408-414.
55. Kroupis C., Markou A., Vourlidis N. et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics // *Clinical biochemistry*. — 2006. — Vol. 39. — № 7. — P. 727-731.
56. Labrecque L.G., Barnes D.M., Fentiman I.S., Griffin B.E. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study // *Cancer research*. — 1995. — Vol. 55. — № 1. — P. 39-45.
57. Lau P.P., Wong O.-K., Lui P.C. et al. Myopericytoma in patients with AIDS: a new class of Epstein-Barr virus-associated tumor // *The American journal of surgical pathology*. — 2009. — Vol. 33. — № 11. — P. 1666-1672.
58. Lawson J.S. Do viruses cause breast cancer? // *Cancer Epidemiology*. — 2009. — P. 421-438.
59. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human Papilloma Virus Identification in Breast Cancer Patients with Previous Cervical Neoplasia // *Frontiers in Oncology*. — 2015. — Vol. 5. — P. 1-10.
60. Lawson J.S., Glenn W.K., Salyakina D. et al. Human Papilloma Viruses and Breast cancer // *Frontiers in Oncology*. — 2015. — Vol. 5. — P. 277-289.
61. Lawson J.S., Tran D.D., Ford C., Rawlinson W.D. Elevated expression of the tumor suppressing protein p53 is associated with the presence of mouse mammary tumor-like env gene sequences (MMTV-like) in human breast cancer // *Breast Cancer Research And Treatment*. — 2004. — Vol. 87. — № 1. — P. 13-17.
62. Lees B.F., Erickson B.K., Huh W.K. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines // *American journal of obstetrics and gynecology*. — 2016. — Vol. 214. — № 4. — P. 438-443.
63. Li J., Ding J., Zhai K. Detection of human papillomavirus DNA in patients with breast tumor in china // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — № 8. — P. e0136050.
64. Liang W., Wang J., Wang C. et al. Detection of high risk human papillomaviruses in fresh breast cancer samples

- using the hybrid capture 2 assay // *Journal of Medical Virology*. — 2013. — Vol. 85. — № 12. — P. 2087-2092.
65. Ludmir E.B., Stephens S.J., Palta M. et al. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. — 2015. — Vol. 6. — № 3. — P. 287-295.
 66. Manzouri L., Salehi R., Shariatpanahi S. Prevalence of human papilloma virus among women with breast cancer since 2005-2009 in Isfahan // *Advanced Biomedical Research*. — 2014. — Vol. 3. — № 1. — P. 75-80.
 67. Mazouni C., Fina F., Romain S. et al. Epstein-Barr virus as a marker of biological aggressiveness in breast cancer // *British journal of cancer*. — 2011. — Vol. 104. — № 2. — P. 332-337.
 68. Melana S.M., Holland J.F., Pogo B.G. Search for mouse mammary tumor virus-like env sequences in cancer and normal breast from the same individuals // *Clinical Cancer Research*. — 2001. — Vol. 7. — № 2. — P. 283-284.
 69. Melana S.M., Nepomnaschy I., Sakalian M. et al. Characterization of viral particles isolated from primary cultures of human breast cancer cells // *Cancer research*. — 2007. — Vol. 67. — № 18. — P. 8960-8965.
 70. Mendizabal-Ruiz A., Morales J., Ramirez-Jirano L. et al. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue // *Breast cancer research and treatment*. — 2009. — Vol. 114. — № 1. — P. 189-194.
 71. Mou X., Chen L., Liu F. et al. Low prevalence of human papillomavirus (HPV) in Chinese patients with breast cancer // *Journal of International Medical Research*. — 2011. — Vol. 39. — № 5. — P. 1636-1644.
 72. Muroso S., Inoue H., Tanabe T. et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2001. — Vol. 98. — № 12. — P. 6905-6910.
 73. Nartey T., Mazzanti C.M., Melana S., Glenn W.K., Bevilacqua G., Holland J.F., Whitaker N.J., Lawson J.S., Pogo B.G. Mouse mammary tumor-like virus (MMTV) is present in human breast tissue before development of virally associated breast cancer // *Infectious agents and cancer*. — 2017. — Vol. 12. — № 1. — P. 1-8.
 74. Nelson H.D., Zakher B., Cantor A. et al. Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 Years A Systematic Review and Meta-analysis // *Annals of internal medicine*. — 2012. — Vol. 156. — № 9. — P. 635-648.
 75. O'rorke M., Ellison M., Murray L. et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis // *Oral oncology*. — 2012. — Vol. 48. — № 12. — P. 1191-1201.
 76. Ohba K., Ichiyama K., Yajima M., Gemma N., Nikaido M., Wu Q., Chong P., Mori S., Yamamoto R., Wong J.E.L. In vivo and in vitro studies suggest a possible involvement of HPV infection in the early stage of breast carcinogenesis via APOBEC3B induction // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — № 5. — P. e97787.
 77. Ong K., Koay E.S.-C., Putti T.C. Detection of cutaneous HPV types 4 and 24 DNA sequences in breast carcinoma in Singaporean women of Asian ancestry // *Pathology*. — 2009. — Vol. 41. — № 5. — P. 436-442.
 78. Pattle S.B., Farrell P.J. The role of Epstein-Barr virus in cancer // *Expert opinion on biological therapy*. — 2006. — Vol. 6. — № 11. — P. 1193-1205.
 79. Peng J., Wang T., Zhu H. et al. Multiplex PCR/mass spectrometry screening of biological carcinogenic agents in human mammary tumors // *Journal of Clinical Virology*. — 2014. — Vol. 61. — № 2. — P. 255-259.
 80. Perkins R.S., Sahn K., Marando C., Dickson-Witmer D., Pahnke G.R., Mitchell M., Petrelli N.J., Berkowitz I.M., Soteropoulos P., Aris V.M. Analysis of Epstein-Barr virus reservoirs in paired blood and breast cancer primary biopsy specimens by real time PCR // *Breast Cancer Research*. — 2006. — Vol. 8. — № 6. — P. 1-9.
 81. Perrigoue J.G., Den Boon J.A., Friedl A. et al. Lack of association between EBV and breast carcinoma // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. — 2005. — Vol. 14. — № 4. — P. 809-814.
 82. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // *The Lancet Global Health*. — 2016. — Vol. 4. — № 9. — P. e609-e616.
 83. Purgina B., Rao U.N., Miettinen M., Pantanowitz L. AIDS-related EBV-associated smooth muscle tumors: a review of 64 published cases // *Pathology research international*. — 2011. — Vol. 2011. — P. 1-10.
 84. Ribeiro-Silva A. Epstein-barr virus in breast carcinoma in Argentina // *Archives of pathology & laboratory medicine*. — 2005. — Vol. 129. — № 9. — P. 1088-1088.
 85. Rodríguez A.C., Ávila C., Herrero R. et al. Cervical cancer incidence after screening with HPV, cytology, and visual methods: 18-Year follow-up of the Guanacaste cohort // *International journal of cancer*. — 2017. — Vol. 140. — № 8. — P. 1926-1934.
 86. Ross S.R. MMTV infectious cycle and the contribution of virus-encoded proteins to transformation of mammary tissue // *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. — 2008. — Vol. 13. — № 3. — P. 299-307.
 87. Sarkar N. Type B virus and human breast cancer // *The role of viruses in human cancer*. — 1980. — Vol. 1. — P. 207-235.
 88. Schiffman M., Saraiya M. Control of HPV-associated cancers with HPV vaccination // *The Lancet. Infectious diseases*. — 2016. — Vol. 17. — № 1. — P. 6-8.
 89. Sigaroodi A., Nadji S.A., Naghshvar F., Nategh R., Emami H., Velayati A.A. Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran // *The Scientific World Journal*. — 2012. — Vol. 2012.
 90. Simões P.W., Medeiros L.R., Pires P.D.S. et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review // *International Journal of Gynecological Cancer*. — 2012. — Vol. 22. — № 3. — P. 343-347.
 91. Søgaard M., Farkas D.K., Ording A.G., Sørensen H.T., Cronin-Fenton D.P. Conisation as a marker of persistent human papilloma virus infection and risk of breast cancer // *British Journal of Cancer*. — 2016. — Vol. 115. — P. 588-591.
 92. Syrjänen S., Rautava J., Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer—30 Years of History // *HPV Infection in Head and Neck Cancer* Springer, 2017. — P. 3-25.
 93. Trabelsi A., Rammeh S., Stita W., Mokni M., Mourou A., Korbi S. [Detection of Epstein-Barr virus in breast cancers with lymphoid stroma] // *Annales de Biologie Clinique*. — 2007. — Vol. 66. — P. 59-62.
 94. Tsai J.H., Tsai C.H., Cheng M.H. et al. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid

- tumor tissues // *Journal of Medical Virology*. — 2005. — Vol. 75. — № 2. — P. 276-281.
95. Vernet-Tomas M., Mena M., Alemany L. et al. Human papillomavirus and breast cancer: no evidence of association in a Spanish set of cases // *Anticancer Research*. — 2015. — Vol. 35. — № 2. — P. 851-856.
96. Wang Y., Holland J.F., Bleiweiss I.J. et al. Detection of mammary tumor virus env gene-like sequences in human breast cancer // *Cancer research*. — 1995. — Vol. 55. — № 22. — P. 5173-5179.
97. Wang Y., Pelisson I., Melana S. et al. MMTV-like env gene sequences in human breast cancer // *Archives of virology*. — 2001. — Vol. 146. — № 1. — P. 171-180.
98. Yasui Y., Potter J.D., Stanford J.L. et al. Breast cancer risk and “delayed” primary Epstein-Barr virus infection // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. — 2001. — Vol. 10. — № 1. — P. 9-16.
99. Yu Y., Morimoto T., Sasa M. et al. HPV33 DNA in pre-malignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations // *Anticancer Research*. — 1998. — Vol. 19. — № 6B. — P. 5057-5061.
100. Zammarchi F., Pistello M., Piersigilli A. et al. MMTV-like sequences in human breast cancer: a fluorescent PCR/laser microdissection approach // *The Journal of Pathology*. — 2006. — Vol. 209. — № 4. — P. 436-444.
101. Zangen R., Harden S., Cohen D. et al. Mouse mammary tumor-like env gene as a molecular marker for breast cancer? // *International Journal of Cancer*. — 2002. — Vol. 102. — № 3. — P. 304-307.
102. Zhou Y., Li J., Ji Y. et al. Inconclusive role of human papillomavirus infection in breast cancer // *Infectious agents and cancer*. — 2015. — Vol. 10. — № 1. — P. 1-8.
103. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account // *Virology*. — 2009. — Vol. 384. — № 2. — P. 260-265.

Поступила в редакцию 13.06.2017 г.

*M.K. Ibragimova^{1,2}, M.M. Tsyganov¹, L.F. Pisareva¹,
N.V. Litvyakov^{1,2}*

Virus-associated breast cancer (review and meta-analysis)

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center

²National Research Tomsk State University
Tomsk

The assessment of the etiological role of viruses in the development of breast cancer remains the subject of intense study. This review examines the data on the presence/absence of viral infection in breast cancer tumors and its clinical significance. The reports on the association of breast cancer with three groups of viruses: HMTV (human Mammary Tumor Virus / MMTV-like), Epstein-Barr virus (EBV) and human papillomavirus (HPV) were analyzed. The authors carried out meta-analysis for each type of virus, which demonstrated the association of the viral infection with breast cancer tissue. A meta-analysis of 1389 breast cancer tissue samples and 750 normal breast tissue samples showed a high level of HMTV infection in the breast cancer tissue (30.7%). The relative risk of breast cancer associated with HMTV infection was 16.7 (95% CI: 7.0-39.7, $p = 1.69 \times 10^{-10}$). For EBV, the meta-analysis of 1131 breast tumor samples and 185 normal breast tissue samples (based on 9 primary studies) showed that the incidence of EBV infection was 30.4% in tumor breast tissue and 4.3% in normal breast tissue. The relative risk of EBV-associated breast cancer was 3.3 (95% CI: 1.8-5.8, $p = 0.00006$). The meta-analysis of HPV infection included 29 primary studies with 2,446 tumor tissue samples and 1,144 normal tissue samples. The prevalence of HPV in breast cancer samples and in normal tissue samples was 25% and 4.5%, respectively. The relative risk of breast cancer associated with HPV infection was 3.6 (95% CI: 2.3-5.6, $p = 2.8 \times 10^{-8}$). The data obtained indicate that the studies on the etiological role of HMTV, EBV and HPV in the development of breast cancer are promising.

Key words: breast cancer, meta-analysis, HMTV virus, Epstein-Barr virus, human papillomavirus