

*А.И. Будовский, С.Н. Алексахина, Е.Н. Имянитов*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Опухоли полости рта и глотки составляют большинство т.н. опухолей головы и шеи и представляют собой гетерогенную группу новообразований различного происхождения. Поскольку 90% этих опухолей являются плоскоклеточными карциномами слизистой оболочки, при упоминании новообразований полости рта и глотки в литературе чаще всего идет речь именно о них. Кроме плоскоклеточных раков, в полости рта и глотки могут развиваться различные типы сарком, лимфомы, меланомы слизистых оболочек, доброкачественные опухоли и т.д. [9].**

### Плоскоклеточный рак полости рта и глотки

Плоскоклеточный рак полости рта и глотки занимает шестое место по количеству ежегодно диагностируемых случаев новообразований в мире [14,30]. Несмотря на то, что этот тип карцином развивается в легкодоступной даже для самостоятельного осмотра области, а стоматолог, как правило, является самым регулярно посещаемым врачом по сравнению с другими медицинскими специальностями, количество запущенных опухолей ротовой полости не уменьшается. Довольно часто первые стадии заболевания проходят бессимптомно [6].

Заболеваемость раком полости рта и глотки значительно колеблется от региона к региону [12, 25,27,30]. Самые высокие показатели зарегистрированы в Папуа-Новая Гвинея (27 на 100000 человек), на Тайване (21 на 100000 человек), Мальдивах (21 на 100000 человек), в Меланезии (20 на 100000 человек), Венгрии (18 на 100000 человек), Бангладеш (14 на 100000 человек) [17]. Также высокая заболеваемость наблюдаются в странах южной и юго-восточной Азии (Шри-Ланка, Индия, Пакистан, Тайвань), некоторых Европейских регионах (Франция, Словакия, Словения), государствах Латинской Америки (Бразилия, Уругвай, Пуэрто-Рико). В странах с высокими показателями встречаемости рака полости рта и глотки (например, Шри Ланка, Индия) эта нозология составляет до 25% всех случаев карцином у мужчин.

По данным ежегодных отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, в течение

последних лет (2008-2011) наблюдается постепенный рост заболеваемости раком полости рта и глотки [3-5]. При этом данная патология встречается чаще среди мужчин (8,3 на 100000 человек в 2011 году), чем среди женщин (2,9 на 100000 человек в том же году). Такая же тенденция отмечается в отношении общемировых показателей [23]. Рак полости рта и глотки в России обычно диагностируется в возрасте после 50 лет [2, 23]. Показатели пятилетней выживаемости больных раком полости рта и глотки в Санкт-Петербурге не превышают 35% [2].

Главным фактором риска развития рака полости рта и глотки является употребление табака (жевание или курение) [27]. Считается, что курение увеличивает вероятность развития этого заболевания в 4-5 раз; от 60% до 70% случаев рака полости рта и глотки диагностируется у курильщиков. Доля пациентов, употреблявших табак путем жевания, колеблется в разных странах от 1,6% в Канаде до 62,8% в Судане [11, 17].

Употребление алкоголя также считается значительным фактором риска для развития этого типа новообразований. Неумеренное потребление алкоголя регистрируется примерно в половине диагностируемых случаев рака полости рта и глотки, при этом взаимосвязь носит дозозависимый характер [15, 16]. Курение и алкоголь являются, в целом, малозависимыми друг от друга факторами риска возникновения опухолей ротовой полости и глотки, но их сочетание увеличивает риск заболевания в мультипликативной манере [17, 23]. Хотя бы одна из этих двух вредных привычек отмечается у 75% пациентов с данной патологией.

Особую группу составляют случаи рака полости рта и глотки, не связанные с употреблением табака или алкоголя – для этой разновидности карцином до сих пор не обнаружено достоверных этиологических факторов. Показано, что чаще всего опухоли у таких пациентов развиваются в полости глотки, а не рта; среди заболевших наблюдается большее количество женщин (особенно пожилых) [23]. Кроме того, опухоли некурящих и непьющих часто являются позитивными в отношении вируса папилломы человека HPV16, что предполагает передачу инфекции при орально-генитальных сексуальных контактах

тах [12]. Также вероятным фактором риска для этой категории опухолей являются особенности питания [23]. Показано, что риск заболевания значительно уменьшается при достаточном употреблении каротиноидов и витамина С, содержащихся в овощах и фруктах [23, 25].

Количество HPV-положительных опухолей полости рта и глотки в разных исследованиях варьирует от 0 до 100% [12]<sup>1)</sup>. Такие вариации связаны, в первую очередь, с неоднозначным описанием локализации опухоли, различиями методов детекции HPV, небольшим размером исследуемых выборок и этно-географическими особенностями изучаемых популяций. Как правило, HPV-ассоциированные карциномы характеризуются более высокими показателями выживаемости пациентов [17]. Кроме того, наблюдается интересная молекулярно-генетическая особенность таких опухолей. Известно, что вирус-специфичные белки E6 и E7 образуют комплексы с основными клеточными антионкогенами — белками p53 и Rb [19]. HPV-ассоциированные опухоли обычно не содержат мутаций гена p53, в то время как данное нарушение характерно для HPV-негативных опухолей [17, 23].

В целом, опухоли полости рта и глотки характеризуются генетическими нарушениями, наблюдаемыми практически во всех новообразованиях человека. В клетках этого типа опухолей детектируют мутации и нарушения экспрессии генов, связанных с поддержанием и регуляцией клеточного цикла (p53, INK4A, WAF1/CIP1, CCND1, BCL-2) [19]. В 2002 году был идентифицирован ген ORAOV1, амплификация и гиперэкспрессия которого наблюдается в плоскоклеточных опухолях слизистой полости рта и глотки в 45% случаев [22, 31]. Вероятной его функцией является регуляция клеточного роста и опухолевого ангиогенеза [22]. Недавние функциональные исследования ортолога белка ORAOV1 в дрожжах показали, что входя в состав белкового комплекса, он способен защищать рибосомы от действия активных форм кислорода [31]. Опухолевые клетки нередко характеризуются повышенной продукцией активных форм кислорода, что может объяснять гиперэкспрессию ORAOV1 в клетках различных опухолей [31].

Перспективными в области изучения молекулярного патогенеза опухолей представляются методы высокопроизводительного секвенирования (секвенирования следующего поколения). Полногеномное или полноэкзомное секвенирование позволяет выявить все опухоль-специфичные соматические мутации. Недавно были представлены результаты полноэкзомного секве-

нирования 124 опухолей головы и шеи (в основном, это были опухоли полости рта и глотки) [8, 28]. Было показано, что общее количество обнаруженных мутаций сопоставимо с другими опухолями, ассоциированными с курением. Интересными оказались различия в количестве мутаций в HPV-ассоциированных (4,83 мутаций на 1 миллион оснований) и HPV-негативных опухолях (2,28 мутаций на 1 миллион оснований) [8]. Данные такого рода согласуются с эпидемиологическими исследованиями и подтверждают биологические различия между этими формами заболевания.

Результатом упомянутых исследований стало обнаружение высокой частоты мутаций гена NOTCH1 в опухолях полости рта и глотки [8, 28]. Ранее участие гена NOTCH1 в процессе опухолевой трансформации было обнаружено в основном в гематологических опухолях. Кроме того, N. Stransky et al. обнаружили большое количество мутаций в генах, вовлечённых в процессы дифференцировки плоского эпителия [28].

Другим важным результатом работ по полногеномному секвенированию стало наблюдение о том, что, в основном, обнаруженные мутации затрагивают антионкогены (т.е. являются инактивирующими) [8]. Отсутствие активирующих мутаций может стать серьезным препятствием в разработке таргетных препаратов для терапии этого типа новообразований, так как современные молекулярные ингибиторы, как правило, направлены на именно на активированные онкогены.

### **Неходжкинские лимфомы полости рта и глотки**

Несмотря на то, что неходжкинские лимфомы (НЛ) являются вторым по распространенности типом опухолей полости рта и глотки, они составляют всего около 3.5% этой группы новообразований [13]. НЛ диагностируются у пациентов самых разных возрастов (в том числе детей), но чаще подобное заболевание поражает людей старше 60-70 лет. Часто НЛ выявляются на фоне различных иммунодефицитных состояний. Последние годы характеризуются возрастанием заболеваемости НЛ, особенно в регионах с высоким уровнем ВИЧ-инфицированности [1].

### **Меланомы слизистых оболочек рта и глотки**

Основной функцией меланоцитов является защита клеток эпителия кожи от воздействия ультрафиолетового излучения, однако присутствие этого типа клеток также наблюдается и в эпителии слизистых оболочек [10, 24]. Функция меланоцитов мукозных покровов остаётся неяс-

<sup>1)</sup> см. также недавно выполненную диссертационную работу О.С. Фроловой (прим. ред.)

ной. Не исключено, что меланоциты принимают участие в поддержании противомикробной и иммунологической функций слизистых оболочек [26]. Меланоцитарные клетки слизистых оболочек дают начало редким (1,4% всех наблюдений), но агрессивным меланомам. В частности, подобные опухоли могут развиваться в слизистой полости рта и глотки.

Меланомы слизистых оболочек чаще встречаются среди пожилых людей. Факторы риска для этой онкологической патологии четко не определены. Вероятным фактором риска для меланом полости рта является курение [24]. Заболеваемость меланомой полости рта в США составляет 0.2 случая на 100000 человек. Намного чаще этот тип новообразований встречается в Японии, где доля этого заболевания составляет 7.5% всех диагностируемых меланом [29]. Показатели 5-летней выживаемости колеблются от 12.3% до 16.6% [18, 29].

Перспективным в подборе лечения меланом слизистых оболочек является изучение молекулярного патогенеза этих опухолей. В отличие от меланом кожи, в образованиях слизистых оболочек почти не встречаются мутации гена BRAF, однако относительно часто (15-20%) обнаруживаются генетические нарушения гена KIT — это позволяет использовать для лечения некоторые таргетные препараты (иматиниб, сунитиниб и т.д.) [7, 21].

#### Другие типы опухолей полости рта и глотки

Несмотря на доминирование плоскоклеточного рака в структуре опухолей полости рта и глотки, необходимо упомянуть другие варианты новообразований, способных поражать эти органы. Наиболее распространенными опухолями полости рта и глотки, помимо новообразований слизистой, являются метастазы различного типа карцином: молочной железы, почек, легких, предстательной железы — они составляют до 4% всех опухолей данной локализации [9]. Один из подтипов саркомы Капоши иногда наблюдается не только на коже, но и на слизистых оболочках, в том числе в полости рта и глотки [9]. В полости рта и глотки также могут развиваться различные доброкачественные новообразования: гранулемы, хондромиксоидные фибромы, лимфангиомы, кератоакантомы [9].

Суммируя, следует прийти к выводу о перспективности изучения эпидемиологии и выбора терапии новообразований рта и глотки на основании молекулярно-генетических подходов, что требует более широкого внедрения подобных методов в клиническую практику.

Данная работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-01869.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты.- СПб: Издательский дом СПбМАПО. — 2007. — 211с.
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй . — СПб.: Коста. -2011. — 408 с.
- Социально значимые заболевания населения России в 2008 году (Статистические материалы). Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. — М. — 2009 г.
- Социально значимые заболевания населения России в 2009 году (Статистические материалы). Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. — М. — 2010 г.
- Социально значимые заболевания населения России в 2010 году (Статистические материалы). Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. — М. — 2011 г.
- Шилова О.Ю., Уразова Л.Н. Молекулярно-генетические методы прогноза и течения рака гортани // Сиб. онкол. журнал. — 2010. — №5 — С. 64-70.
- Abysheva S.N., Iyevleva A.G., Efimova N.V. et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma // Melanoma Res. — 2011. — Vol.21. — P. 555-559.
- Agrawal N., Frederick M.J. Pickering C.R. et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1 // Science. — 2011. — Vol. 333. — P. 1154-1157.
- Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours, IARC Press: Lyon. — 2005.
- Barrett A.W., Raja A.M. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes // Arch Oral Biol. — 1997. — Vol. 42. — P. 77-81.
- Boffetta P., Hecht S., Gray N. et al. Smokeless tobacco and cancer // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. -P. 667-675.
- Curado M.P., Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol // Curr Opin Oncol. — 2013. — Vol. — 25. — P. 229-234.
- Epstein J.B., Epstein J.D., Le N.D. et al. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. — 2001. — Vol. 92. — P. 519-525.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 26/08/2013
- Fioretti F., Bosetti C., Tavani A. et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers // Oral Oncol. — 1999. — Vol. 35. — P. 375-378.
- Goldstein B.Y., Chang S.C., Hashibe M. et al. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update // Eur J Cancer Prev. — 2010. — Vol. 19. — P. 431-465.
- Hashibe M., Sturgis E.M. Epidemiology of oral-cavity and Oropharyngeal carcinomas: controlling a tobacco epidemic while a human papillomavirus epidemic emerges

- // Otolaryngol Clin North Am. — 2013. — Vol. 46. — P. 507-520.
18. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology // Oral Oncol. — 2000. — Vol. 36. — P. 152-169.
  19. Hillbertz N.S., Hirsch J.M., Jalouli J. et al. Viral and molecular aspects of oral cancer // Anticancer Res. — 2012. — Vol. 32. — P. 4201-4212.
  20. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma // Journal of clinical oncology. — 2008. — Vol. 26. — P. 2046-2051.
  21. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A. et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin // J Clin Oncol. — 2013. — Vol. 31. — P. 3182-3190.
  22. Huang X., Gollin S.M., Raja S. et al. High-resolution mapping of the 11q13 amplicon and identification of a gene, TAOS1, that is amplified and overexpressed in oral cancer cells // Proc Natl Acad Sci USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 11369-11374.
  23. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective // J Dent Educ. — 2001. — Vol. 65. — P. 328-339.
  24. Mihajlovic M., Vlajkovic S., Jovanovic P. et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review // Int J Clin Exp Pathol. — 2012. — Vol. 5. — P. 739-753.
  25. Mota O.M., Curado M.P., Oliveira J.C. et al. Risk factors for esophageal cancer in a low-incidence area of Brazil // Sao Paulo Med J. — 2013. — Vol. 131. — P. 27-34.
  26. Plonka P.M., Passeron T., Brenner M. et al. What are melanocytes really doing all day long...? // Exp Dermatol. — 2009. — Vol. 18. — P. 799-819.
  27. Saman D.M. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update // Head Neck Oncol. — 2012. — Vol. 4. — P. 1.
  28. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma // Science. — 2011. — Vol. 333. — P. 1157-1160.
  29. Tanaka N., Amagasa T., Iwaki H. et al. Oral malignant melanoma in Japan // Oral Surg Oral Med Oral Pathol. — 1994. — Vol. 78. — P. 81-90.
  30. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer // Oral Oncol. — 2009. — Vol. 45. — P. 309-316.
  31. Zhai C., Li Y., Mascarenhas C. et al. The function of ORAOV1/LTO1, a gene that is overexpressed frequently in cancer: essential roles in the function and biogenesis of the ribosome // Oncogene. — 2013. Jan. 14. — P. 1-11 [E pub ahead of print].

Поступила в редакцию 11.12. 2013 г.

*A.I. Budovsky, S.N. Alexakhina, E.N. Imyanitov*

### **Epidemiology and molecular pathogenesis of tumors of the oral cavity and pharynx**

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Tumors of the oral cavity and pharynx make up the majority of so-called tumors of the head and neck and represent a heterogeneous group of tumors of different origin. Since 90% of these tumors are squamous cell carcinomas of the mucosa, literature often refers to this position. Except squamous cell carcinomas, different types of sarcomas, lymphomas, melanomas of the mucous membranes, benign tumors, etc. and pharynx may develop there.