DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168

Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны

Е.М. Франциянц¹, Л.Я. Розенко¹, В.И. Гусев², И.В. Евсегнеева², Г.П. Беккер², М.А. Гусарева¹, Т.А. Зыкова¹, А.К. Донская¹, Ю.Н. Крохмаль¹, Н.Г. Кошелева¹, А.А. Солнцева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ООО «Аллоферон», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в этиопатогенезе рака орофарингеальной зоны (РОФЗ) в последние годы все большее значение приобретает вирус папилломы человека (ВПЧ). Это радикально меняет прогноз и лечение при данной патологии, поскольку эффективность препаратов, избирательно действующих на ВПЧ, не определена.

Цель исследования: оценить терапевтические возможности использования препарата Аллокин-альфа при лучевом лечении больных РОФЗ с ВПЧ-положительным статусом.

Материал и методы: 19 больных основной и 21 пациент контрольной группы, имевшие РОФЗ III–IV стадии и сопоставимые по клиническим параметрам, получали облучение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в 3D-режиме на линейном ускорителе электронов с энергией 6 МэВ в стандартных дозовых нагрузках. В основной группе через день, включая дни, свободные от облучения (кроме планового перерыва), вводили подкожно 1,0 мг препарата Аллокин-альфа. За 2 этапа сплит-курса облучения использовалось 24±2,0 мг Аллокина-альфа.

Результаты исследования: после 1-го этапа облучения у 57,9% больных, получавших Аллокин-альфа, прекратились боли, у 36,8% перестало беспокоить чувство «инородного» тела в горле, у 58,4% — запах изо рта, слабость и субфебрилитет. В контрольной группе соответствующий эффект был достигнут только в 23,8%, 19% и 28,6% случаев. Общий контролируемый эффект в основной группе установлен у 94,7% ($p<0,05$) больных, при полной регрессии опухоли в 68,4% и резорбции метастазов в лимфоузлах в 47,3% ($p<0,05$) случаев, в контрольной при стандартном лечении — у 71,4% больных, в 42,9% и 9,6% случаев. После 1-го этапа облучения в основной группе по сравнению с контрольной в 5,4 раза реже развивался пленчатый эпителиит (28,5% против 5,3%, $p<0,05$).

Заключение: предварительные клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования Аллокина-альфа на этапах лучевой терапии РОФЗ. Выявленные предположительно радиопротекторные свойства Аллокина-альфа нуждаются в дополнительном исследовании по возможности деинтенсификации лучевых нагрузок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак орофарингеальной области, местно-распространенные процессы, вирус папилломы человека, ВПЧ, конформная лучевая терапия, субъективный эффект, противоопухолевый эффект, лучевые реакции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Гусев В.И. и др. Первый опыт использования индуктора эндогенных интерферонов на этапах лучевой терапии рака орофарингеальной зоны. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):161–168. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168.

The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer

E.M. Frantsiyants¹, L.Ya. Rozenko¹, V.I. Gusev², I.V. Evsegneeva², G.P. Bekker², M.A. Gusareva¹, T.A. Zyкова¹, A.K. Donskaya¹, Yu.N. Krokhmal¹, N.G. Kosheleva¹, A.A. Solntseva¹

¹National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

²LLC "Alloferon", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: in recent years, human papillomavirus (HPV) becomes increasingly important to the pathogenesis of oropharyngeal cancer. As a result, the prognosis and treatment for this disorder radically changes since the efficacy of selective anti-HPV medications is unknown.

Aim: to assess the therapeutic potentiality of Allokin-alpha for the radiotherapy of HPV-positive patients with oropharyngeal cancer.

Patients and Methods: 40 patients with oropharyngeal cancer stage III–IV (study group: 19 patients; control group: 21 patients) underwent 3D conformal radiotherapy using 6 MeV linear particle accelerator (standard radiation exposure). In the study group, 1.0 mg of Allokin-alpha was administered subcutaneously every other day including radiation-free days (excepting scheduled treatment breaks). In total, 24.0±2.0 mg of Allokin-alpha were administered for two split-course radiotherapies.

Results: after the first course of radiotherapy, pain resolution was reported in 59.7% of study group patients vs. 23.8% of control group patients, the resolution of foreign body sensation in the throat in 36.8% vs. 19%, and the resolution of weakness, sub-febrile temperature, and bad breath in 58.4% vs. 28.6%. The total controlled effect was achieved in 94.7% of study group patients vs. 71.4% of control group

patients ($p<0.05$), i.e., tumor resorption was observed in 68.4% vs. 42.9% and lymph node metastasis regression in 47.3% vs. 9.6% ($p<0.05$). After the first course of radiotherapy, pellicle epithelitis was less common in the study group compared to the control group (28.5% vs. 5.3%, $p<0.05$).

Conclusion: preliminary clinical data demonstrate the utility of Allokin-alpha administering during the radiotherapy of oropharyngeal cancer. Further studies on the potential radioprotective properties of Allokin-alpha are required to address the possible deintensification of radiation exposure.

KEYWORDS: oropharyngeal cancer, locally advanced cancer, human papillomavirus, HPV, conformal radiotherapy, subjective effect, radiotherapy side effects.

FOR CITATION: Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Gusev V.I. et al. The first experience with the inductor of endogenous interferons for the radiotherapy of oropharyngeal cancer. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):161–168. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-161-168.

ВВЕДЕНИЕ

В России заболеваемость в 2018 г. раком орорфарингеальной зоны (РОФЗ) составила 28,5 на 100 тыс. населения с индексом накопления 4,8, в Ростовской области эти показатели — 28,3 и 5,2 соответственно. Чаще болеют мужчины в возрасте от 40 до 54 лет, более чем у половины заболевших очаг поражения выявляется в области небных миндалин (63,7%), затем, по убывающей, поражаются корень языка (20,8%), задняя стенка глотки (9,1%) и область мягкого неба (5,2%) [1].

При этом, несмотря на простоту визуальной диагностики, более 50% больных РОФЗ имеют первично местнораспространенные III–IV ($T_3N_{0-1}M_0$; $T_{1-3}N_{1-3}M_0$) стадии процесса, сопровождающиеся массивным поражением регионарных лимфатических зон [2, 3].

Возможности самостоятельного стандартного конвенционального лучевого лечения, по сути, единственно адекватного терапевтического пособия при распространенных опухолях, весьма скромные. Общий резорбционный эффект под действием ионизирующего излучения достигается в среднем лишь у 65–70% пациентов, полная регрессия после курса облучения отмечается лишь у каждого 3-го больного, прогрессирование — у каждого 5-го [4–8].

Различные варианты использования цитостатиков, обладающих в т. ч. радиосенсибилизирующими свойствами, несущественно изменяют клиническую ситуацию и сопровождаются заметной токсичностью. В среднем 3- и 5-летняя выживаемость при III–IV стадии РОФЗ находится на уровне 43,4% и 35,5% соответственно [2–11].

Исторически большинство случаев возникновения РОФЗ связывали с употреблением табака и алкоголя и преимущественно у пожилых пациентов. В настоящее время этиопатогенетически развитие РОФЗ сложно не связать с вирусом из семейства *Papillomaviridae*, который выявляется почти в 70% вновь диагностированных случаев этого заболевания. Установлено, что способный к персистенции вирус папилломы человека (ВПЧ) с онкогенным характером в 30 раз увеличивает риск рака миндалин, блокируя при этом механизмы врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета организма-хозяина [12–15].

Среди множества вновь созданных лекарственных препаратов, обладающих противовирусными свойствами, на сегодняшний день нет средств с убедительно доказанным избирательным действием против ВПЧ. Лечение нозологических форм, связанных с папилломавирусной инфекцией, остается сложной и актуальной задачей.

Пока не существует противовирусной терапии для борьбы с этими видами рака [16].

Современные профилактические вакцины против ВПЧ активируют иммунитет хозяина, стимулируя выработку антител, специфически нацеленных на капсидные белки ВПЧ [12]. Однако эти вакцины не способны уничтожить клетки, инфицированные ВПЧ, поскольку капсидные белки присутствуют только перед проникновением вируса или в терминально дифференцированном эпителии. Поэтому необходима терапевтическая вакцина, чтобы вызвать клеточно-опосредованные иммунные ответы против вирусных антигенов, которые конститутивно экспрессируются в инфицированных клетках.

В этом плане обоснованный интерес представляет один из представителей новой группы антивирусных препаратов природного происхождения — Аллокин-альфа, синтезированный на основе действующего вещества аллоферон (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин), который способен индуцировать в организме синтез эндогенных интерферонов и активировать систему функциональной активности естественных клеток-киллеров. Опосредованно через активацию цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток проявляется терапевтический эффект Аллокина-альфа по подавлению очагов вирусной инфекции [17–19].

В экспериментах на животных с перевитыми опухолями было выявлено, что помимо способности распознавать и уничтожать очаги вирусной инфекции аллоферон обладает и определенным противоопухолевым действием, впервые обнаруженным в опытах на животных с трансплантированными опухолями [20].

Проведение курса неспецифической иммунотерапии препаратом Аллокин-альфа в ходе лекарственного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки при снижении токсичности химиотерапии способствовало переводу 78% больных в резектабельное состояние и увеличению выживаемости больных раком шейки матки [21, 22].

Цель исследования: оценить терапевтические возможности использования препарата Аллокин-альфа при лучевом лечении больных РОФЗ с ВПЧ-позитивным статусом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал представлен 40 больными РОФЗ III–IV ($T_3N_{0-1}M_0$, $T_{1-3}N_{1-3}M_0$) стадий, получа-

ших лучевое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России) в период с 2017 по 2019 г.

Критерии включения в исследование: морфологически верифицированный рак с подтвержденным наличием ДНК ВПЧ в мазках с поверхности опухоли; отсутствие признаков органного отдаленного метастазирования; решение консилиума о необходимости проведения 1-м этапом лучевого лечения; отсутствие стандартных противопоказаний к проведению курсов облучения и информированное согласие больного на предлагаемое лечение. Критерии исключения: отсутствие или отрицательные данные по одному из пунктов критериев включения.

Пациенты распределены на 2 сопоставимые по клиническим параметрам группы. Средний возраст больных составил $54,5 \pm 5,6$ года (от 40 до 69 лет). Соотношение мужчин и женщин в среднем составило 5,3:1. Стадирование процесса проводилось по системе UICC TNM (7-й пересмотр, 2009) [23].

Основную группу составили 19 больных, из которых 10 (52,6%) имели III ($T_3N_{0-1}M_0$) стадию процесса, 6 (31,6%) — IVa ($T_3N_2M_0$), 3 (15,8%) — IVb ($T_2N_3M_0$) стадию. В контрольную (ретроспективную) группу вошел 21 пациент, из которых 14 (66,7%) были со стадией III, 5 (23,8%) и 2 (9,5%) — соответственно со стадией IVa и IVb. В обеих группах чаще имела место локализация опухоли на миндалинах: в 8 (42,2%) случаях в основной группе и в 10 (47,7%) — в контрольной. Поражение корня языка и мягкого неба было соответственно в 5 (26,3%) и 4 (21,0%) случаях в основной группе и по 19% (по 4) случаев — в контрольной группе. На задней стенке глотки опухоль была обнаружена у 2 (10,5%) и 3 (14,3%) пациентов соответственно в основной и контрольной группах.

В обеих группах гистологическая структура опухоли была представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки с тенденцией к ороговению в 67,5% (27 из 40), без ороговения — в 25% (10 из 40) и опухоли другого генеза в 7,5% (3 из 40) случаев.

До начала лечения и для контроля клинической эффективности на этапах лучевой терапии все больные подвергались клиническому (визуальные, пальпаторные и др.) и лабораторному обследованию в стандартном объеме для оценки общего состояния и локального статуса. Использовались ларингоскопические исследования, инструментальные методы: ультрасонографическое исследование лимфоузлов, спиральная рентгеновская компьютерная томография (СРКТ) и, по показаниям, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Основным методом лечения для больных обеих групп являлось наружное облучение в монорежиме по радикальной программе. После топометрической подготовки с использованием компьютерного томографа Siemens Sonatom Definition AS (Siemens, Германия), изготовления термопластической маски с рентгенконтрастными метками с использованием системы лазерной навигации Lap-Lasers и станции виртуальной симуляции Syngo Via с помощью программного обеспечения Eclipse Varian выполнялось определение поля облучения с выведением критических областей из зоны облучения. Расчет и формирование плана лечения в режиме 3D-планирования проводились для линейного ускорителя низких энергий ЛУЭ с энергией 6 МэВ Unique (Varian, США).

Облучение осуществлялось в соответствии с современными клиническими стандартами в конвенциональном режиме разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю. Применялся расщепленный курс лечения (сплит-курс) и перепланировка лечебного плана в зависимости от клинического эффекта после 1-го этапа облучения. За 2 этапа лечебного курса на первичный очаг подводилась суммарная очаговая доза (СОД) 65–72 Гр. На регионарные зоны лимфогенного метастазирования в зависимости от их поражения при N_{0-1} СОД составляла 46–50 Гр, при N_{2-3} — 66 Гр.

Всем пациентам только основной группы с 1-го дня и, в дальнейшем, на этапах лучевого лечения вводили подкожно 1,0 мг препарата Аллокин-альфа (производитель — ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, владелец регистрационного удостоверения — ООО «Аллоферон»). Находящийся (в сухом виде) в ампуле 1,0 мг Аллокина-альфа растворяли 1,0 мл физиологического раствора. Инъекции Аллокина-альфа осуществляли через день, включая дни, свободные от проведения сеансов облучения, — календарные выходные и праздничные дни. Во время планового перерыва в курсе облучения Аллокин-альфа не вводили. Всего за курс лечения пациенты основной группы получали $24 \pm 2,0$ мг Аллокина-альфа.

Мазки с поверхности очага поражения для определения ДНК ВПЧ исследовались методом полимеразной цепной реакции с соблюдением санитарных норм до лечения, перед началом 2-го этапа и после завершения запланированного курса лучевой терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение клинических отличий между группами для выявления положительных и отрицательных сторон использования препарата Аллокин-альфа оценивали, прежде всего, по динамике субъективных и объективных признаков заболевания. Необходимо сразу отметить, что введение препарата не сопровождалось болевыми ощущениями и переносилось пациентами без каких бы то ни было побочных реакций.

Изменение характера жалоб больных как показатель субъективного эффекта лечения мы регистрировали до начала облучения и перед началом 2-го этапа облучения. Суммарно при этом все пациенты получали на зону мишени СОД 42 ± 2 изогр, а больные основной группы — дополнительно $15 \pm 1,0$ мг Аллокина-альфа. Данные о динамике субъективной симптоматики представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что после 1-го этапа лучевого лечения в обеих группах уменьшилось число больных, предъявлявших жалобы на самостоятельные и/или усиливающиеся при глотании боли в горле или иррадиирующие в ухо. Однако такую положительную динамику в своем состоянии по сравнению с исходом отметили 57,9% больных в основной группе и 23,8% (в 2,4 раза меньше) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика клинической симптоматики больных РОФЗ после 1-го этапа лучевого лечения, абс. (%)
Table 1. The changes in the clinical symptoms of oropharyngeal cancer after the first course of radiation therapy, n (%)

Характер клинических симптомов Symptoms	Основная группа, n=19 Study group (n=19)		Контрольная группа, n=21 Control group (n = 21)	
	до лечения before treatment	после 1-го этапа after 1st course	до лечения before treatment	после 1-го этапа after 1st course
Боль в горле Sore throat	19 (100)	8 (42,1)*^	20 (95,2)	15 (71,4)*^
Ощущение «инородного образования» в горле Foreign body sensation in the throat	15 (78,9)	8 (42,1)*	13 (61,9)	9 (42,9)
Изменение речи Speech problems	11(57,9)	6(31,6)	10 (47,6)	6 (28,6)
Нарушение акта глотания Difficulty swallowing	9 (47,3)	5 (26,3)	10 (47,6)	6 (28,6)
Запах изо рта Bad breath	18 (94,7)	7 (36,3)*^	19 (90,5)	13 (61,9)*^
Слабость Weakness	14 (73,7)	6 (31,5)*	15 (71,4)	10 (47,6)
Субфебрильная температура Sub-febrile temperature	12 (63,2)	5 (26,3)*	13 (61,9)	9 (42,9)
Признаки метастазов в регионарных лимфоузлах Regional lymph node metastases	15 (78,9)	6 (31,6)*	14 (66,7)	12 (57,1)

Примечание. * $p < 0,05$ между показателями на этапах лечения внутри группы, ^ $p < 0,05$ между показателями сравниваемых групп.

Note. * $p < 0.05$ when comparing the parameters within the group, ^ $p < 0.05$ when comparing the parameters between the groups.

Характерная для патологии орофарингеальной области жалоба на постоянное чувство «инородного тела» в горле исчезла практически у каждого 3-го (36,8%, $p < 0,05$) больного из получавших Аллокин-альфа дополнительно к облучению. В контрольной группе это тягостное ощущение перестало беспокоить только 19% пациентов.

Примерно в равной степени в обеих группах отмечена положительная динамика в восстановлении акта глотания и характера речи.

Жалобы на гнилостный запах изо рта до лечения с одинаковой частотой предъявляли больные обеих групп. Этот неприятный субъективный симптом после 1-го этапа лечения сохранился только у каждого 3-го больного (36,3%) в основной группе, а в контрольной — у 61,9% пациентов (в 1,7 раза больше) ($p < 0,05$). Слабость и субфебрильная температура перестали беспокоить 39,6% ($p < 0,05$) больных основной группы (68,5% в исходе и 28,9% после 1-го этапа) и только 21,4% (66,7% в исходе и 45,3% после 1-го этапа) больных, получавших стандартное лечение.

Известно, что в связи с низкой толерантностью к действию ионизирующего излучения уже на уровне очаговых доз 35–40 Гр со стороны слизистых оболочек органов головы и шеи неизбежно возникают лучевые реакции в виде явлений стоматита, эпителиита (мукозита). Это, собственно, и обуславливает необходимость 2–3-недельного перерыва в курсе облучения при этой патологии [24, 25]. Мы проанализировали характер и частоту лучевых реакций в обеих группах наших больных после

1-го этапа облучения. Данные представлены в таблице 2. Выявлено, что больные основной группы, получавшие Аллокин-альфа, легче, чем пациенты со стандартным лечением, переносили курс облучения.

Подтверждением этого может служить частота развития тяжелой лучевой реакции в виде пленчатого эпителиита. У больных основной группы эпителиит

Таблица 2. Характер лучевых реакций у больных РОФЗ после 1-го этапа лучевого лечения, абс. (%)

Table 2. Radiotherapy side effects in oropharyngeal cancer patients after the first course of radiotherapy, n (%)

Характер и степень лучевых эпителиитов The type and severity of radiation-induced epithelitis	Основная группа, n=19 Study group (n=19)	Контрольная группа, n=21 Control group (n=21)
Катаральный — 1-я степень Catarrhal, 1 st degree	11 (57,9)	6 (28,5)^
Островковый — 2-я степень Insular, 2 nd degree	7 (36,8)	9 (42,8)
Пленчатый — 3-я степень Pellicle, 3 rd degree	1 (5,3)	6 (28,5)^
Язва — 4-я степень Ulcer, 4 th degree	0	0

Примечание. ^ — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами.

Note. ^ $p < 0.05$ between the groups.

3-й степени сформировался в конце лечения только у 1 (5,3%) больного, в то время как в группе контроля подтвержденный данными орофарингоскопии пленчатый эпителиит имел место в 28,5% случаев (в 5,3 раза чаще; $p<0,05$). При примерно равной частоте случаев развития островкового эпителиита (2-я степень) в обеих группах у больных основной группы в 2 раза чаще, чем в контроле, возникал лучевой эпителиит 1-й степени (57,9% против 28,5%, $p<0,05$). С одинаковой частотой по срокам в обеих группах отмечались эритема и сухость кожи зоны облучения.

Всем больным обеих групп проводилось методически идентичное лучевое лечение с адекватным предлучевым топометрическим планированием курса и выбором оптимального распределения полей облучения, аналогичное общепринятое сопроводительное лечение в процессе курса облучения. На фоне этого у больных основной группы отмечена не только существенная положительная динамика в стихании клинической симптоматики, но и сдерживание в определенной степени тяжести лучевых реакций. Не исключено, что эти позиции связаны с использованием Аллокина-альфа на этапах облучения. Вероятность радиопротекторного влияния Аллокина-альфа требует дополнительного исследования.

После планового перерыва продолжительностью 2–3 нед. возобновлялся курс лучевой терапии с перестроением плана облучения в зависимости от клинического эффекта. Всем больным основной группы продолжалось подкожное введение 1,0 мг Аллокина-альфа. На 2-м этапе требовалось в среднем $10\pm 1,0$ мг препарата.

Противоопухолевый эффект в обеих группах больных мы оценивали через 1 мес. после завершения курса лечения, после стихания проявлений лучевых реакций и восстановления тканей. Использовали критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 [26].

Данные о противоопухолевой эффективности в зависимости от варианта лечения представлены в таблице 3. При анализе этих данных обратила на себя внимание высокая противоопухолевая эффективность у больных основной группы. Общий контролируемый эффект уже после 1-го этапа облучения установлен у 94,7% больных, получавших Аллокин-альфа. В контрольной группе подобный эффект выявлен у существенно меньшего числа пациентов — у 71,4% ($p<0,05$). При этом в основной группе полная регрессия опухоли зафиксирована у 13 больных (68,4%), в контрольной группе — у 9 (42,9%) ($p<0,1$). Наряду с этим в контрольной группе имелся 1 случай прогрессии рака задней стенки глотки (отдаленный метастаз в легкое) и было в 4,5 раза больше, чем в основной группе, случаев стабилизации ($p<0,1$).

Нужно отметить, что подавляющее число случаев полной регрессии опухоли составили больные раком миндалин: 8 (61,5%) из 13 в основной группе и 8 (88,8%) из 9 — в контрольной. В основной группе полная регрессия наступила также у 3 больных раком языка и у 2 — раком мягкого неба, в контрольной — еще у 1 пациента со злокачественным новообразованием мягкого неба. Несомненно, в увеличении числа случаев полной регрессии опухоли свой вклад внесла и реакция на лечение лимфогенных метастазов. В основной группе у больных, получавших Аллокин-альфа, уже на 1-м этапе облучения (см. табл. 1) резорбция опухоли в регионарных лимфо-

Таблица 3. Противоопухолевый эффект лечения больных РОФЗ, абс. (%)

Table 3. Treatment efficacy in oropharyngeal cancer patients, n (%)

Степень регрессии Regression	Основная группа, n=19 Study group (n=19)	Контрольная группа, n=21 Control group (n=21)
Резорбция (полный регресс) Resorption (complete regression)	13 (68,4)	9 (42,9)
Частичная регрессия Partial regression	5 (26,3)	6 (28,6)
Стабилизация Stabilization	1 (5,3)	5 (23,8)
Прогрессирование Progression	0	1 (4,7) [^]
Общий эффект Total effect	18 (94,7)	15 (71,4) [^]

Примечание. [^] — достоверно при $p<0,05$ между сравниваемыми группами.

Note. [^] significant differences between the groups ($p<0,05$).

узлах была установлена в 47,3% случаев, а в контрольной группе — только в 9,6% ($p<0,05$).

В рамках данного сообщения мы не анализировали показатели отдаленной выживаемости больных. Однако известный факт о значительном влиянии степени первичной регрессии опухоли, включая реакцию регионарных метастазов на облучение, на окончательные результаты лечения [3, 7, 8] позволяет надеяться на их достаточно высокие значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования противовирусного препарата Аллокин-альфа дополнительно на этапах стандартного лучевого лечения местно-распространенного РОФЗ. Данный препарат хорошо переносится больными, способствует достижению противоопухолевого эффекта, включая влияние на лимфатические зоны, возможно, определяя тем самым судьбу больного. Аллокин-альфа способствует более быстрому стиханию тягостной клинической симптоматики и в определенной степени уменьшает степень лучевых реакций, значительно улучшая качество жизни. Выявленные предположительно радиопротекторные свойства Аллокина-альфа нуждаются в дополнительном исследовании по возможности деинтенсификации лучевых нагрузок.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять детальные механизмы взаимодействия между раковыми и иммунными клетками в условиях заражения организма ВПЧ. Лучшее понимание этих взаимодействий поможет разработать новые терапевтические стратегии для преодоления многочисленных барьеров при ВПЧ-опосредованной иммуносупрессии и синергизировать их с современными исследовательскими терапевтическими средствами для лечения рака, связанного с ВПЧ.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Аллоферон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "Alloferon" for the assistance in the technical edition of this publication.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России — МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019.
- Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей. М.: «Специальное Издательство Медицинских Книг» (МК); 2010.
- Каприн А.Д., Бойко А.В., Геворков А.Р., Болотина Л.В. Современное состояние проблемы лучевой терапии больных плоскоклеточным раком орфарингеальной зоны. Взгляд радиотерапевта. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(4):4–8. DOI: 10.17116/onkolog2017644-8.
- Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольтная лучевая терапия рака ротоглотки. Российский онкологический журнал. 2004;2:18–23. DOI: 10.7748/ns.18.18.23.s36.
- Тамаркина Е.И., Миронова Е.Б., Жаркова О.В. и др. Химиолучевое лечение местно-распространенного рака органов полости рта и ротоглотки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2006;17(3):49–52.
- Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Семенов А.В. Возможности химиолучевого лечения первичных местно-распространенных опухолей головы и шеи. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(3):68–73. DOI: 10.17116/onkolog20187368.
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(19): e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
- Cheng Y.-J., Tsai M.-H., Chiang C.-J. et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome — A Taiwan Cancer Registry national database analysis. Cancer Med. 2018;7:3073–3083. DOI: 10.1002/cam4.1611.
- Шутко А.Н., Коротова Л.И., Сокурено В.П. и др. Системный компонент в формировании отдаленных результатов лучевого и химиолучевого лечения орфарингеального рака. Онкохирургия. 2009;1(2):31.
- Стукань А.И., Мурашко Р.А., Бодня В.Н. и др. Актуальные вопросы химиолучевого лечения орфарингеальной плоскоклеточной карциномы: эффективность и токсичность режимов химиотерапии с целью радиомодификации. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(3):61–67. DOI: 10.17116/onkolog20187361.
- Huang P.-W., Lin C.-Y., Hsieh C.-H. et al. A phase II randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in advanced squamous cell carcinoma of the pharynx or larynx. Biomedical Journal. 2018;41(2):129–136. DOI: 10.1016/j.bj.2018.04.003.
- Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nature Rev Immunol. 2004;4(1):46–54. DOI: 10.1038/nri1260.
- El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC; 2017.
- Baskin R.M., Boyce B.J., Amdur R. et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. Cancer Manag Res. 2018;10:839–846. DOI: 10.2147/CMAR.S118891.
- Özcan-Wahlbrink M., Schiffers C., Riemer A.B. Enhanced Radiation Sensitivity of Human Papillomavirus-Driven Head and Neck Cancer: Focus on Immunological Aspects. Frontiers in immunology. 2019;10:2831. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02831.
- James C.D., Fontan C.T., Otoa R. et al. Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Synergistically Repress Innate Immune Gene Transcription. mSphere. 2020;5(1): e00828–19. DOI: 10.1128/mSphere.00828-19.

- Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих. Российский иммунологический журнал. 2004;9(1):36.
- Серебряная Н.Б. Иммунные дисфункции при герпес-вирусной инфекции: новые подходы к терапии. Медицинская иммунология. 2005;7(2–3):321–322.
- Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции (пособие для врачей). СПб.: изд-во Науч.-исслед. ин-та онкологии им. Н.Н. Петрова; 2005.
- Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. PNAS. 2002;9(20):12628–12632. DOI: 10.1073/pnas.192301899.
- Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М. и др. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных местно-распространенным раком шейки матки. Фундаментальные исследования. 2015;1(8): 1629–1633.
- Шихлярова А.И., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д. Отражательная динамика общих адаптационных реакций при проведении плазмафереза и иммунотерапии в ходе лекарственного лечения рака шейки матки. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2015;1:114–118.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumors, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
- Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей (руководство для врачей). М., 1996.
- Виноградов М.В. Перспективные методики лучевой терапии. Практическая онкология. 2007;4(4):194–203.
- Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. Eur Radiol. 2010;20:1456–1467. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.

References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological care for the population of Russia in 2018. M.: MNI OI n.a. P.A. Gertsena; 2019 (in Russ.).
- Tsyb A.F., Mardynskiy Yu.S. Therapeutic Radiology: A Guide for Physicians. M.: Special Publishing House of Medical Books; 2010 (in Russ.).
- Kaprin A.D., Boiko A.V., Gevorkov A.R., Bolotina L.V. The current state of radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. A radiation therapist's view. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2017;6(4):4–8 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2017644-8.
- Maksimov S.A., Mardynsky Yu.S., Medvedev V.S. et al. Megavolt radiation therapy for oropharyngeal cancer. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal. 2004;2:18–23 (in Russ.). DOI: 10.7748/ns.18.18.23.s36.
- Tamarkina E.I., Mironova E.B., Zharkova O.V. et al. Chemoradiation treatment of locally advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina. 2006;17(3):49–52 (in Russ.).
- Gordon K.B., Gulidov I.A., Rozhnov V.A., Semenov A.V. Possibilities of chemoradiation treatment primary locally advanced head and neck tumors. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2018;7(3):68–73 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187368.
- Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(19): e3403. DOI: 10.1097/MD.0000000000003403.
- Cheng Y.-J., Tsai M.-H., Chiang C.-J. et al. Adjuvant radiotherapy after curative surgery for oral cavity squamous cell carcinoma and treatment effect of timing and duration on outcome — A Taiwan Cancer Registry national database analysis. Cancer Med. 2018;7:3073–3083. DOI: 10.1002/cam4.1611.
- Shutko A.N., Korytova L.I., Sokurenko V.P. et al. Systemic component in the formation of long-term results of radiation and chemoradiation treatment of oropharyngeal cancer. Onkokhirurgiya. 2009;1(2):31 (in Russ.).

10. Stukan A.I., Murashko R.A., Bodnya V.N. et al. Topical issues of chemoradiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: the efficiency and toxicity of chemotherapy regimens with the goal of radiomodification. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2018;7(3):61–67 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187361.
11. Huang P.-W., Lin C.-Y., Hsieh C.-H. et al. A phase II randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in advanced squamous cell carcinoma of the pharynx or larynx. *Biomedical Journal*. 2018;41(2):129–136. DOI: 10.1016/j.bj.2018.04.003.
12. Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(1):46–54. DOI: 10.1038/nri1260.
13. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R. et al. editors. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC; 2017.
14. Baskin R.M., Boyce B.J., Amdur R. et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res*. 2018;10:839–846. DOI: 10.2147/CMAR.S118891.
15. Özcan-Wahlbrink M., Schiffers C., Riemer A.B. Enhanced Radiation Sensitivity of Human Papillomavirus-Driven Head and Neck Cancer: Focus on Immunological Aspects. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2831. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02831.
16. James C.D., Fontan C.T., Otoa R. et al. Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Synergistically Repress Innate Immune Gene Transcription. *mSphere*. 2020;5(1):e00828–19. DOI: 10.1128/mSphere.00828-19.
17. Chernysh S.I. Allokin (insect cytokine-like peptides) as modulators of the immune response in humans and other mammals. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):36 (in Russ.).
18. Serebryanaya N.B. Immune dysfunctions in herpesvirus infection: new approaches to therapy. *Meditinskaya immunologiya*. 2005;7(2–3):321–322 (in Russ.).
19. Safronnikova N.R., Merabishvili V.M. Prevention of virus-dependent cancer diseases. Diagnostics and treatment of human papillomavirus infection (manual for physicians). SPb.: NII onkologii im. N.N. Petrova; 2005 (in Russ.).
20. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *PNAS*. 2002;99(20):12628–12632. DOI: 10.1073/pnas.192301899.
21. Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Frantsiyants E.M. et al. comparative assessment of various modifications preoperative polychemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2015;1(8):1629–1633 (in Russ.).
22. Shikhlyarova A.I., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D. Reflective dynamics of general adaptive reactions at plasmapheresis and immunotherapy during drug treatment of cervical cancer. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki*. 2015;1:114–118 (in Russ.).
23. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumors, 8th edn: Wiley-Blackwell; 2009.
24. Kiseleva E.S. Radiation therapy for malignant tumors (guide for physicians). M., 1996 (in Russ.).
25. Vinogradov M.V. Promising methods of radiation therapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007;4(4):194–203 (in Russ.).
26. Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456–1467. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Франциянц Елена Михайловна — д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0003-3618-6890.

Розенко Людмила Яковлевна — д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7032-8595.

Гусев Владимир Иванович — ведущий специалист по перспективным исследованиям, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д. 14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-5551-1287.

Евсегнеева Ирина Владимировна — директор по развитию, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д. 14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-5435-8938.

Беккер Герман Петрович — генеральный директор, ООО «Аллоферон», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шухова, д. 14, пом. 7, ORCID iD 0000-0001-6302-450X.

Гусарева Марина Александровна — к.м.н., заведующая отделением радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0002-9426-9662.

Зыкова Татьяна Алексеевна — к.м.н., заведующая лабораторией вирусологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-5345-4872.

Донская Алия Катиловна — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7353-2807.

Крохмаль Юлия Николаевна — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0002-3100-339X.

Кошелева Наталия Геннадьевна — врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0001-7630-1502.

Солнцева Анна Анатольевна — к.м.н., врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, ORCID iD 0000-0003-4052-3597.

Контактная информация: Кошелева Наталия Геннадьевна, e-mail: natalya.doctorko@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** Гусев В.И., Евсегнеева И.В., Беккер Г.П. являются сотрудниками компании ООО «Аллоферон». **Статья поступила 11.07.2020, поступила после рецензирования 23.07.2020, принята в печать 28.07.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena M. Frantsiyants — *Doct. of Sci. (Biol.), Deputy General Director for Scientific Work, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3618-6890.*

Lyudmila Ya. Rozenko — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7032-8595.*

Vladimir I. Gusev — *leading specialist for prospective studies, LLC "Alloferon", 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5551-1287.*

Irina V. Evstigneeva — *Director for Development, LLC "Alloferon", 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5435-8938.*

German P. Bekker — Director General, LLC “Alloferon”, 14 Off. 7, Shukhov str., Moscow, 115162, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6302-450X.

Marina A. Gusareva — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9426-9662.

Tat'yana A. Zykova — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5345-4872.

Aliya K. Donskaya — radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7353-2807.

Yuliya N. Krokmal' — Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-3100-339X.

Nataliya G. Kosheleva — radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7630-1502.

Anna A. Solntseva — Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the Department of Radiotherapy, National Medical Research Center of Oncology, 63, 14th line, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4052-3597.

Contact information: Nataliya G. Kosheleva, e-mail: natalya.doctorko@yandex.ru. **Financial Disclosure:**

no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. Conflict of interests: Vladimir I. Gusev, Irina V. Evstigneeva, and German P. Bekker are staff members of LLC “Alloferon”. Received 11.07.2020, revised 23.07.2020, accepted 28.07.2020.

ЭЛИМИНАЦИЯ ВПЧ >90%

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕСА

allokin.ru

АЛЛОКИН-АЛЬФА АЛЛОФЕРОН