

*Е.М. Франциянц¹, А.П. Меньшенина¹, Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Ушакова¹, Е.В. Вереникина¹,
Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, В.И. Гусев², И.В. Евсегнеева²*

Влияние модифицированной неоадьювантной химиотерапии на уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли шейки матки, инфицированной ВПЧ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
² ООО «Аллоферон», Москва

Введение. В настоящее время установлен этиологический фактор рака шейки матки (РШМ) — вирус папилломы человека (ВПЧ). Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека и прогрессирование рака шейки матки осуществляется при непосредственном участии онкобелка Е6.

Цель исследования. Изучить уровень онкобелка Е6 в ткани опухоли и перифокальной зоне при плоскоклеточных ВПЧ-ассоциированных формах рака шейки матки в качестве объективного индикатора эффекта лечения в зависимости от предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены клинические и лабораторные данные 237 больных с ВПЧ-инфекцией шейки матки высокого онкогенного риска. Больные разделены на 4 группы: 2 основные группы (РШМ T2a2–2bN0–1M0 стадий) и 2 контрольные группы. Больным 1-й основной группы (84 больные) выполняли стандартную неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), 2-й основной группы (93 больных) — модифицированную НАХТ с предварительным сеансом плазмафереза и параллельным курсом неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа». 1-ю контрольную группу составили 40 больных РШМ T1b2–2a1N0–1M0 стадиями, с хирургическим лечением на первом этапе. 2-ю контрольную группу — 20 больных без опухоли шейки матки, положительных в отношении ВПЧ. Уровень белка Е6 определяли в образцах тканей шейки матки и перифокальной зоны.

Результаты. Наименьшие значения онкобелка Е6 зарегистрированы в группе больных с положительным статусом ВПЧ без опухоли шейки матки. После модифицированной НАХТ уровень белка Е6 в ткани опухоли оставался в 4,6 раз выше по сравнению с интактной тканью, однако в этой группе отмечены минимальные значения онкобелка Е6 среди всех групп больных раком шейки матки. В ткани опухоли онкобелок Е6 был

достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы (в 3,3 раза) и в 8 раз ниже по сравнению с 1-й контрольной группой. В ткани перифокальной зоны больных 2-й основной группы уровень белка Е6 был в 1,9 раза ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы и в 2,2 раза ниже относительно 1-й контрольной группы.

Выводы. Включение в программу неоадьювантного лечения плазмафереза и индукторов эндогенного интерферонотенеза у больных РШМ можно считать патогенетически обоснованным, так как оно влияет на ключевое звено цервикального канцерогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ-инфекция, онкобелок Е6, неоадьювантная химиотерапия, плазмаферез, неспецифическая иммунотерапия

Рак шейки матки (РШМ) — единственное онкогинекологическое заболевание, при котором известен этиологический фактор, определены факторы риска и разработан эффективный скрининг [1, 2]. И, тем не менее, в первый год после установления диагноза умирает около 14% первично выявленных больных. Заболевание имеет четкую тенденцию к омоложению [3, 4].

На протяжении долгого времени рак шейки матки рассматривался как опухоль, не чувствительная к химиотерапии. Разработка новых лекарственных препаратов, так же, как и новых модификаций химиотерапии, вызвали новый виток в использовании лекарственных средств в лечении рака шейки матки [5, 6]. Согласно рекомендациям ESGO 2018 г., проведение неоадьювантной химиотерапии с последующей радикальной операцией является альтернативой химио-лучевому лечению [7].

При этом, несмотря на многообразие противоопухолевых препаратов, онкологи зачастую сталкиваются с проблемой инициальной резистентности опухоли к цитостатикам. Одним из вариантов преодоления возникающей лекарственной устойчивости может быть применение методов эфферентной терапии, в частно-

сти, лечебного плазмафереза [8]. В настоящее время плазмаферез в онкологической практике применяется, в основном, с целью улучшения качества жизни больных после операции или проведения курсов химиотерапии [9]. Немецкими исследователями доказано, что плазмаферез может увеличить эффективность лекарственного лечения за счет снижения резистентности к химиопрепаратам [10]. Данный факт объясняется тем, что в процессе плазмафереза происходит десорбция лигандов различной природы с поверхности транспортных белков и клеток крови и, как следствие, деблокирование рецепторного аппарата клетки, что в свою очередь повышает тропность цитостатиков к опухолевым клеткам [11]. Ученые из НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в своих исследованиях показали, что своевременное проведение эфферентной терапии позволяет значительно повысить эффективность хирургических, лучевых и химиотерапевтических методик [12].

В настоящее время установлен этиологический фактор рака шейки матки — вирус папилломы человека. При этом иммунный статус организма определяет возможности персистирующей папилломовирусной инфекции индуцировать развитие рака шейки матки. Российскими исследователями доказана эффективность применения иммуномодулятора «Аллокин-альфа» (МНН: Гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин. Аллоферон, ООО (Россия)) в лечении больных пре- и микроинвазивным РШМ [13], что позволило нам применить этот препарат в комплексном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. По данным зарубежных публикаций, аллоферон обладает противоопухолевым действием за счет активизации НК-активирующего рецептора 2B4 и усиления экзоцитоза гранул из НК-клеток [14]. Также исследователи доказали противоопухолевую активность аллоферона за счет иммуномодулирующих свойств. Интерферогенная активность была более очевидной *in vitro* при использовании клеток человека, чем *in vivo*, тогда как по сравнению с клетками мыши наблюдался противоположный результат. Взаимосвязь НК-IFN хорошо документирована и демонстрирует потенциальные иммуномодулирующие свойства. Кроме того, было показано, что комбинация химиотерапии и аллоферона, называемая импульсной иммунной химиотерапией, продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с лечением этими препаратами в монорежиме [15, 16].

«Аллокин-альфа» (отечественный препарат, МНН «Аллоферон», производитель: ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России) представля-

ет собой олигопептид, активирующий систему естественных киллеров, способный стимулировать распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, аллоферон вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов, преимущественно, ИНФ- γ , вызывает активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+ CD8+-клеток, что важно для реализации противоопухолевого ответа [17]. После трех подкожных инъекций, на 9-й день от начала лечения, концентрация ИНФ- γ в точке приложения возрастает в 37 раз по сравнению с исходной точкой. В комплексном лечении тяжелых дисплазий эпителия шейки матки и рака шейки матки использование аллоферона приводит к значимому снижению иммуносупрессивных белков TGF-beta и FOXP3, которые блокируют активацию лимфоцитов и макрофагов, а также усиливают ангиогенез в опухоли [14]. В составе комплексной терапии аллоферон рекомендован для лечения клинических и субклинических форм поражений шейки матки папилломавирусной инфекцией, вызванной онкогенными типами вируса.

Приведенные данные позволяют заключить, что повышение эффективности лечения местнораспространенных и метастатических форм рака шейки матки лежит не только в плоскости изучения новых схем цитостатиков, но и в поиске принципиально новых терапевтических режимов, включающих применение методов экстракорпоральной гемокоррекции и иммунотерапии [17].

Цель исследования. Изучить уровень онкобелка E6 в ткани опухоли и перифокальной зоне при плоскоклеточных ВПЧ-ассоциированных формах рака шейки матки в качестве объективного индикатора эффекта лечения в зависимости от предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включены клинические и лабораторные данные 237 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ в период с 2012 по 2019 гг. Все больные имели ВПЧ-инфекцию шейки матки высокого онкогенного риска (16/18 и/или 31/33 типы), подтвержденную методом ПЦР-диагностики.

Вошедшие в исследование больные разделены на 4 группы: 2 основные группы и 2 контрольные группы. Больные основных групп имели местно-распространенную форму рака шейки матки T2a2–bN0–1M0 стадий, в связи с чем лечение в данных группах начато с проведения неoadъювантной химиотерапии. В 1-ю основную группу вошли 84 больные со стандартной неoadъювантной химиотерапией по схеме: цисплатин (75 мг/м² в 1-й день введения) и блеомицетин (20 мг/м² в 1-й и 2-й дни введения). Во 2-ю основную группу вошли 93 больные с модифицированной инициальной химиотерапией, которая включала курс цитостатиков с предварительным сеансом плазмафереза

и системным введением «Аллокина-альфа». После сеанса плазмафереза больные начинали курс системного введения «Аллокина-альфа» по 1 мл п/к через день № 6. Через сутки после плазмафереза на фоне терапии «Аллокином-альфа» проводили курс цитостатической терапии препаратами цисплатин (75 мг/м² в 1-й день введения) и блеомицитин (20 мг/м² в 1-й и 2-й дни введения).

После завершения неoadъювантного этапа лечения непосредственный эффект оценивали по критериям RECIST 1.1. В случае достижения положительного объективного ответа опухоли в виде полной или частичной регрессии, больной выполняли радикальное хирургическое лечение в объеме операции River III. Адьювантная терапия назначалась индивидуально по стандартным показаниям в зависимости от морфологических результатов исследования операционного материала.

В контрольную группу вошли больные, которым не требовалось проведение неoadъювантной химиотерапии. В 1-ю контрольную группу вошли больные раком шейки матки T1b2–2a1N0–1M0 стадиями, которым было показано хирургическое лечение первым этапом. Во 2-ю контрольную группу вошли больные с ВПЧ-инфекцией шейки матки без развития клинических проявлений патологии шейки матки с необходимым хирургическим лечением по поводу миомы матки. Данные об отсутствии цервикальных неоплазий в данной группе больных подтверждены результатами гистологического исследования операционного материала.

Известно, что инфицирование вирусом папилломы человека и прогрессирование рака шейки матки осуществляется при непосредственном участии онкобелка Е6.

С целью изучения изменения уровня белка Е6 во всех группах больных со злокачественной патологией (обе основные и 1-я контрольная группы) исследованы образцы тканей шейки матки и перифокальной зоны больных раком шейки матки, полученные во время хирургического лечения больных. У больных без злокачественной патологии шейки матки (2-я контрольная группа) исследован уровень белка Е6 в интактной ткани.

Белок Е6 определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем фирмы «Cusabio», Китай.

Расчёт общей и безрецидивной выживаемости и медианы выживаемости производили по методу Каплана–Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах проведено по log-rank тесту.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали параметрический критерий Стьюдента.

Результаты

Клинико-лабораторные данные всех групп сравнивались между собой. При этом за основу уровня белка Е6 взяты данные 2-й контрольной группы. Включение группы больных с доброкачественной патологией (2-я контрольная группа) в данное исследование было обусловлено интересом изучить уровни белка Е6 в ткани шейки матки, пораженной ВПЧ канцерогенного типа, но без злокачественной трансформации. Минимальные значения онкобелка Е6 зарегистрированы именно в этой группе больных, что подтверждает связь данного протеина с развитием, прогрессированием и метастазированием рака шейки матки.

В группе больных раком шейки матки, не получавших неoadъювантную терапию (1 контрольная группа), отмечен самый высокий уровень белка Е6 в нашем исследовании. Так, в этой группе уровень онкопротеина Е6 был значимо выше по сравнению с интактной тканью без злокачественного перерождения: в ткани опухоли в 36,7 раза, а в ткани перифокальной зоны в 4,8 раза (таблица). Данные значения, по-видимому, связаны с большим количеством опухолевых клеток, не поврежденных в результате инициального химиотерапевтического лечения.

После стандартной неoadъювантной химиотерапии (1-я основная группа) уровень белка Е6 в ткани опухоли был достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й контрольной группы (опухоль шейки матки без цитостатической терапии) в 2,5 раза, но тем не менее оставался в 15 раз выше, чем в интактной ткани. В ткани перифокальной зоны опухоли больных 1-й основной группы не выявлено достоверных изменений по сравнению с больными 1-й контрольной группы.

После неoadъювантной химиотерапии, дополненной плазмаферезом и «Аллокином-альфа» (2-я основная группа), уровень белка Е6 в ткани опухоли оставался в 4,6 раз выше по сравнению с интактной тканью. Однако, после сочетания цитостатической терапии с эфферентными методами лечения и неспецифической иммунотерапией препаратом «Аллокин-альфа» отмечены минимальные значения онкобелка Е6 среди всех групп больных раком шейки матки как в самой ткани опухоли, так и в перифокальной зоне. Так, уровень онкобелка Е6 был достоверно ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы (в 3,3 раза) и в 8 раз ниже по сравнению с опухолью без цитостатической терапии (1-я контрольная группа). В ткани перифокальной зоны опухоли больных 2-й основной группы уровень белка Е6 был в 1,9 раза ниже, чем в аналогичном образце 1-й основной группы, и в 2,2 раза ниже относительно 1-й контрольной группы.

Влияние вида лечения на уровень Е6 в ткани шейки матки

| | Образцы ткани | Е6 (пг/г ткани) |
|------------------------|--------------------------|------------------|
| 1-я контрольная группа | Ткань опухоли | 6860,6±635,71 |
| | Ткань перифокальной зоны | 900,3±81,61 |
| 2-я контрольная группа | Интактная ткань | 186,8±16,4 |
| 1-я основная группа | Ткань опухоли | 2797,8±33,81,2,3 |
| | Ткань перифокальной зоны | 768,9±62,7 |
| 2-я основная группа | Ткань опухоли | 860,7±79,91,2 |
| | Ткань перифокальной зоны | 400,8±43,61 |

Примечание. ¹ достоверно по отношению к 2-й контрольной группе; ² достоверно по отношению к 1-й контрольной группе; ³ достоверно по отношению к ткани опухоли больных 2-й основной группы

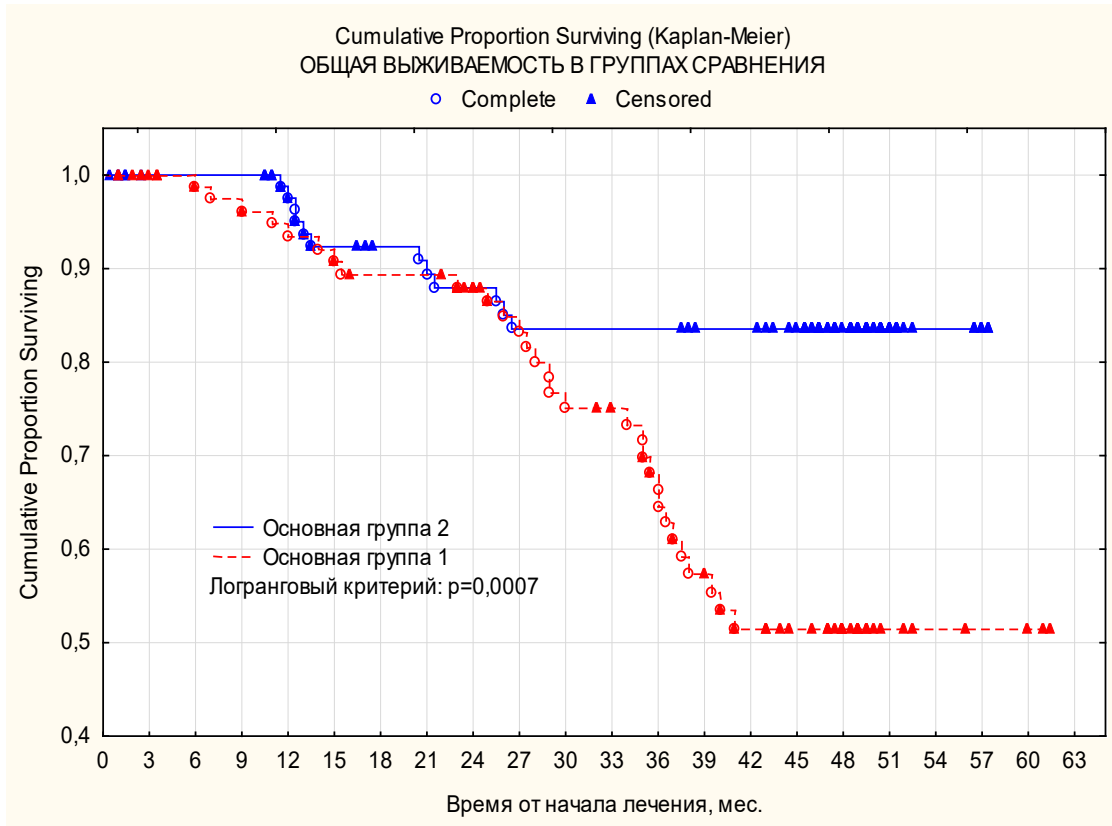


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных в двух группах: «Основная 2» (n=93) и «Основная 1» (n=84). Различия статистически значимы, $p=0,0007$ (Log-Rank test)

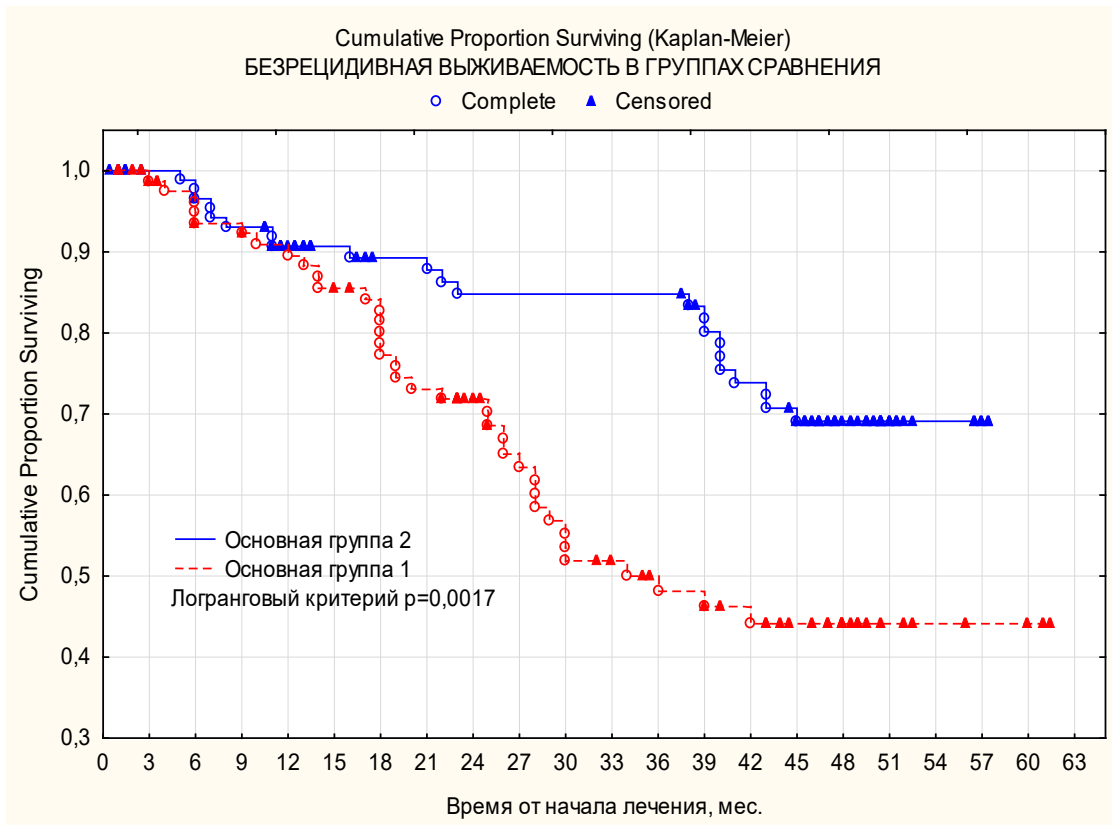


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных в двух группах: «Основная 2» (n=93) и «Основная 1» (n=84). Под событием понимаем появление рецидива опухоли или смерть больного. Различия статистически значимы, $p=0,0017$ (Log-Rank test)

С целью подтверждения клинической эффективности полученных нами данных о значимом снижении белка Е6 под воздействием модифицированной неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией «Аллокином-альфа», нами были изучены показатели общей и безрецидивной выживаемости больных в основных группах (рис. 1, 2).

Средняя продолжительность жизни больных во 2-й основной группе составила $34,7 \pm 1,9$ мес ($\pm SE$), а в 1-й основной группе — $31,5 \pm 1,8$ мес ($\pm SE$). Общая 5-летняя выживаемость во 2-й основной группе составила $83,5 \pm 4,4\%$; в 1-й основной группе — $51,5 \pm 6,5\%$.

Медиана безрецидивного периода во 2-й основной группе не достигнута. Средняя продолжительность безрецидивного периода во 2-й основной группе составила $33,2 \pm 2,0$ мес ($\pm SE$). Медиана безрецидивного периода в 1-й основной группе $34,5 \pm 1,9$ мес ($\pm SE$). 5-летняя безрецидивная выживаемость во 2-й основной группе составила $69,3 \pm 6,4\%$; в 1-й основной группе — $44,5 \pm 6,7\%$.

Обсуждение

Стойкая инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, таким как ВПЧ-16/18 и 31/33 типов, является актуальной проблемой мирового здравоохранения [18]. Эта опухоль является третьей по частоте причиной смерти женщин от рака во всем мире с заметной разницей в заболеваемости между странами богатыми и бедными доходами [19]. Трансформирующая активность ВПЧ высокого риска основана на совместном действии онкопротеинов Е6 и Е7. Эти вирусные белки действуют согласованно, изменяя функцию клеточных белков, которые регулируют важные онкосупрессорные процессы [17]. Среди онкогенных активностей Е6 было установлено, что вирусная трансформация регулирует полярность клеток и поддерживает целостность межклеточных соединений, что является решающим фактором для индуцированной ВПЧ малигнизации. Рост ВПЧ-положительных раковых клеток зависит от постоянной экспрессии онкопротеинов, которые нарушают клеточную коммуникацию. Среди них онкопротеины Е6 и Е7 являются привлекательными терапевтическими мишенями, поскольку их ингибирование быстро приводит к старению ВПЧ-положительных раковых клеток. Этот клеточный ответ связан с регенерацией антипролиферативных белков р53, рRb, а также с сигнальным путем mTOR; следовательно, идентификация вовлеченных и применение ингибиторов Е6 и Е7 может привести к

новым терапевтическим стратегиям [18]. Результаты полученной в данном исследовании общей и безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки с применением неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией доказывают необходимость разработки новых эффективных терапевтических решений для повышения эффективности лечения ВПЧ-опосредованных опухолей.

Заключение

Рак шейки матки — заболевание, индуцированное ВПЧ-инфекцией. Основными вирусными факторами, ответственными за злокачественную трансформацию, являются онкопротеины Е6 и Е7, которые являются и триггерами, и индикаторами вирусной нагрузки. Как показано в данном исследовании, неспецифическая иммунотерапия препаратом «Аллокин-альфа» блокирует белок Е6. Проведенное лечение можно считать патогенетически обоснованным, так как оно влияет на ключевое звено патогенеза злокачественной опухоли шейки матки. Включение в программу неоадьювантного лечения экстракорпоральных методов гемокоррекции и индукторов эндогенного интерферогенеза позволяют, с одной стороны, увеличить тропность цитостатиков к опухолевым клеткам за счет деблокирования рецепторного аппарата клетки, с другой стороны — повлиять на этиологическую причину развития рака шейки матки. Подводя итоги, можно сделать вывод, что проведение неоадьювантной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом и неспецифической иммунотерапией при лечении больных местнораспространенными формами рака шейки матки патогенетически оправдано, т.к. позволяет усиливать действие цитостатиков на опухоль и достоверно повышает общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость больных.

Вклад авторов:

Франциянц Е.М. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Меньшенина А.П. — анализ и получение данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, работа с клиническим материалом;

Моисеенко Т.И. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Ушакова Н.Д. — разработка и внедрение метода экстракорпоральной гемокоррекции (плазмафереза) в программу лечения больных;

Вереникина Е.В. — получение клинических данных, обзор публикаций по теме статьи;

Черярина Н.Д. — получение лабораторных данных для анализа;

Погорелова Ю.А. — получение лабораторных данных для анализа;

Гусев В.И. — уточнение механизма действия «Аллокина-альфа» и его фармакологических свойств;

Евсегнеева И.В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий».

ЛИТЕРАТУРА

- Брико Н.И., Секачева М.И., Лопухов П.Д. и др. Клинико-эпидемиологические особенности проявлений папилломавирусной инфекции на примере рака шейки матки и аногенитальных (венерических) бородавок // Вестник РАМН. 2020;75(1):77-82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212> [Briko N.I., Sekacheva M.I., Lopukhov P.D. et al. Clinical and epidemiological features of papillomavirus infection manifestations on the example of cervical cancer and genital warts // Bulletin of the RAMS. 2020;75(1):77-82. <https://doi.org/10.15690/vramn1212> (In Russ.)].
- Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области // Акушерство и гинекология. 2018;3:102-108. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108> [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Buyan M.S. Cervical cancer in the Omsk region: epidemiological aspects // Obstetrics and gynecology. 2018;3:102-108. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108> (In Russ.)].
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care to the population of Russia in 2018 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI n.a. P.A. Gertsen, 2019 (In Russ.)].
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020;10(13):226-246 [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guidelines for medical treatment of cervical cancer // Malignant tumors: Practical guidelines of RUSSCO #3s2, 2020;10(13):226-246 (In Russ.)].
- Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка эффективности неoadъювантной дозоинтенсивной платиносодержащей химиотерапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(4):56-64. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64> [Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Efficacy of dose-intensive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in the combination treatment for locally advanced cervical cancer // Tumors of female reproductive system. 2018;14(4):56-64 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-56-64>
- Cibula D, Pötter R, Chiva L et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer // International Journal of Gynecological Cancer. 2018;28(4):641-655. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216>.
- Патент РФ на изобретение № 2547569. Оpubл. 10.04.2015, Бюл. №10. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю., Горошинская И.А. Способ лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Доступно по: https://doi.org/new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Ссылка неактивна на 30.03.2021 [Patent of the Russian Federation № 2547569. Publ. 10.04.2015, Bull. №10. Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Zlatnik E.Yu., Goroshinskaya I.A. Method of treating patients suffering locally advanced cervical cancer. Available at: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet. Active on 30.03.2021 (In Russ.)].
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П. и др. Роль плазмафереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2016;117:472-486. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Menshenina A.P. et al. Role of plasmapheresis and xenon therapy in correcting the acute effects of surgical menopause in patients with cervical cancer // Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University. 2016;117:472-486 (In Russ.)].
- Bambauer R, Latzo R, Schiel R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. 4th ed // Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich, 2013:395-402.
- Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А. и др. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. 2014;3:21-26 [Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A. et al. The evaluation of effectiveness of plasmapheresis in treatment of patients with cancer of ovary // Russian medical journal. 2014;3:21-26 (In Russ.)].
- Латипова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // Вопросы онкологии. 2015;61(2):174-179 [Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Novik A.V. et al. The role of efferent therapy in treatment of solid tumors // Problems in oncology. 2015;61(2):174-179 (In Russ.)].

13. Ковчур П.И., Курмышкина О.В., Волкова Т.О., Бахидзе Е.В. Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты рака шейки матки до и после лечения: монография. Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2017 [Kovchur P.I., Kurmyshkina O.V., Volkova T.O., Bakhidze E.V. Immunological and molecular genetic aspects of cervical cancer before and after treatment. Petrozavodsk: Publishing house PetrGU, 2017 (In Russ.)].
14. Bae S, Oh K, Kim H et al. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion // *Immunobiology*. 2013;218(8):1026-33. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.12.002>
15. Chernysh S, Irina K, Irina A. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model // *International Immunopharmacology*. 2012;12(1):312-4. <https://doi.org/10.1016/j.in-timp.2011.10.016>.
16. Mulder KCL, Lima LA, Miranda VJ et al. Current scenario of peptide-based drugs: the key roles of cationic anti-tumor and antiviral peptides *Frontiers in Microbiology*. 2013;4:321.
17. Menshenina AP, Kit OI, Moiseenko TI et al. Combination treatment with plasmapheresis and non-specific immunotherapy for locally advanced cervical cancer // *Journal of Critical Reviews*. 2020;7(12):2235-2241. <https://doi.org/10.31838/jcr.07.12.329>.
18. Волгарева Г.М. Папилломавирусный канцерогенез. Основные достижения и некоторые проблемы. Часть I. Общие представления о папилломавирусах. Формы рака, ассоциированные с вирусами папилломы человека // *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;10(1):6-12 [Volgareva G.M. Papillomaviral carcinogenesis. Major achievements and certain challenges. Part I. General notions of papillomaviruses. Human papillomaviruses-associated cancers // *Russian journal of biotherapy*. 2020;10(1):6-12 (In Russ.)].
19. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
20. Tomaić V. Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced malignancies at diverse anatomical sites // *Cancers (Basel)*. 2016;8(10):95. <https://doi.org/10.3390/cancers8100095>.
21. Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D et al. Roles of E6 and E7 Human Papillomavirus Proteins in Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer // *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(9):926-934. <https://doi.org/10.2174/1389203720666190618101441>

E.M. Frantsiyants¹, A.P. Menshenina¹, T.I. Moiseenko¹, N.D. Ushakova¹, E.V. Verenikina¹, Y.A. Pogorelova¹, N.D. Cheryarina¹, V.I. Gusev², I.V. Evsegneeva²

Effect of modified neoadjuvant chemotherapy on levels of E6 oncoprotein in HPV-infected cervical tumor tissue

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don

² ООО «Аллоферон», Moscow

Background. Human papillomavirus (HPV) has been established to be the etiological factor of cervical cancer (CC). HPV infection and CC progression involve the direct participation of the E6 oncoprotein.

Aim. An analysis of the E6 oncoprotein levels in tissues of the tumor and its perifocal area in HPV-associated cervical squamous cell cancer as an objective indicator of the effect of treatment depending on preoperative chemotherapy.

Material and methods. The study included clinical and laboratory data of 237 patients with high-risk HPV infection of the cervix. The patients were divided into 4 groups: two main groups (CC T2a2–2bN0–1M0) and two control groups. Patients in the main group 1 (n=84) received standard neoadjuvant chemotherapy (NACT), in the main group 2 (n=93) — modified NACT with prior plasmapheresis session and a parallel course of nonspecific immunotherapy with Allokin-alpha. Control group 1 (n=40) included patients with CC T1b2–2a1N0–1M0, surgical treatment; control group 2 (n=20) — HPV-positive patients without CC. Levels of E6 were measured in samples of the cervical tumor and perifocal tissues.

Results. The lowest levels of the E6 oncoprotein were registered in the group of HPV-positive patients without CC. After modified NACT, E6 levels in tumor tissues remained 4.6 times higher than in intact tissues, and even so, these patients demonstrated minimal E6 levels compared to other CC patients. E6 in tumor tissues was significantly lower than in main group 1 (by 3.3 times) and 8 times lower than in control group 1. E6 levels in the perifocal tissues of patients in main group 2 were 1.9 times lower than in the corresponding tissues of patients in main group 1 and 2.2 times lower than in control group 1.

Conclusions. Inclusion of plasmapheresis and inducers of endogenous interferonogenesis into neoadjuvant treatment for cervical cancer can be considered pathogenetically justified, since it affects the key unit of cervical carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, HPV infection, E6 oncoprotein, neoadjuvant chemotherapy, plasmapheresis, immunotherapy

Поступила в редакцию 12.04.2021 г.