

Современные аспекты применения препаратов фактора некроза опухоли.

Результаты клинического изучения Рефнота.

с.н.с., к.м.н. М.Е. Абрамов

Академик РАН, профессор М.Р. Личиницер

ФГБУ Российский онкологический научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН

2014 г.

Фактор некроза опухоли

- Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) был выделен в 1975 г.
- с 1984г. - клинические исследования рекомбинантного ФНО
- Отмечалась высокая токсичность для человека при системном введении ФНО, тем самым не достигался необходимый терапевтический эффект
- В экспериментах у мышей ФНО вызывает гибель опухоли при системном введении
- Повторная трансплантация опухоли (саркома) не удается

фибросаркома MethA, перевитая мышам
day 12 **day 23**

TNF α



КОНТРОЛЬ



Фактор некроза опухолей - высокая эффективность

- высокие клинические результаты были получены при применении ФНО в монотерапии или в комбинации с мелфаланом при изолированной регионарной перфузии у пациентов с меланомой или саркомой конечностей
- В 2006г регистрация метода лечения на основе ФНО в Европейском Союзе.

Фактор некроза опухолей альфа

- Рефнот – представляет собой новое, уникальное соединение – гибридную молекулу цитокина ФНО и Тимозина альфа 1.
- Создан в России, разрешен для практического применения при меланоме кожи и других злокачественных опухолях в комбинации с химиотерапией.
- Обладает уникальным действием на иммунитет у онкологических больных как при самостоятельном применении, так и в комбинированном лечении.

Высокая эффективность Рефнота

Особенности:

- В клинических исследованиях отмечена высокая эффективность при метастазах меланомы кожи в комбинации с химиотерапией (54,5%)
- Эффективность в монотерапии (29%)
- Низкая системная токсичность
- При эффективном лечении отмечена коррекция иммуносупрессии и восстановление иммунитета.

Режим лечения больных с диссеминированной меланомой кожи



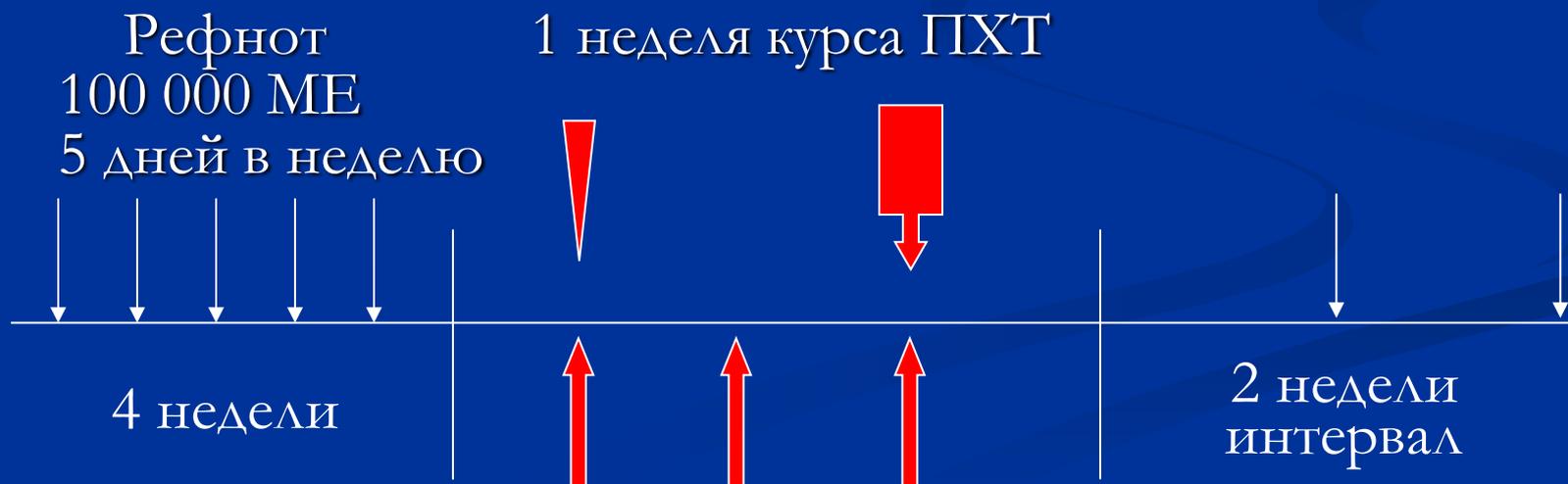
ДАКАРБАЗИН 250мг/м² внутривенно струйно с 1 по 3 дни.



ЛОМУСТИН 80мг/м² внутрь только в 1 день курса через 3 часа после введения Дакарбазина.



ЦИСПЛАТИН 80мг/м² - 3 день курса с предварительной гидратацией, через 1 час после Дакарбазина.



Эффективность комбинации Рефнот + химиотерапия

33 пациента (12 мужчин и 21 женщина)

- Полный + частичный эффект – 24 %
- Стабилизация болезни более 3 мес. – 30 %
- **Контроль болезни (CR + PR + SD) – 54 %**

Побочные эффекты Рефнота

Безопасность оценивалась по шкале токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC), version 3:

- Астения 1 – 2 ст.
- Гиперемия кожных покровов и болезненность в месте введения 1 ст.
- Гриппо – подобный синдром (1 ст.)
- Повышение печеночных ферментов (1 ст.)
- Повышение уровня креатинина (1 ст.)
- Головная боль (1 ст.)

*Характерны для всех цитокинов,
хорошо контролируются и клинически не значимы*

Клинические примеры 1

■ К. Т.И., 61 г.

- **Диагноз:** Первично множественная меланома кожи: Меланома кожи левого бедра, меланома кожи спины, меланома кожи левого плеча, состояние после оперативного лечения 2005 - 2006г. Прогрессирование болезни в феврале 2011 г.: Mts в легких.
- **Анамнез:** 04.2005 - иссечение меланомы кожи левого бедра. 06.2006 - иссечение меланомы кожи спины. 12.2006 - иссечение меланомы кожи левого плеча. В п/о периодах лечения не получала. При контрольном обследовании в 02.2011 выявлены множественные Mts в легкие (КТ от 02.03.11 в легких множественные Mts до 1,0см).
- **С 03.2011 – 12.2011 проведены 4 курса ПХТ:** Рефнот + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин.
- **При обследовании после 1 курса Рефнота (4 недели - рентгенография легких) - Mts четко не определяются. При обследовании после 4 курсов (КТ от 13.12.2011 г.: полный эффект).**
- **Далее наблюдение – до 05.2014 эффект сохраняется.**

Клинические примеры 2

■ И.Г. 48 лет.

- **Диагноз:** Меланома кожи правой стопы, состояние после комбинированного лечения в 2003 и 2009 гг. Множественные метастазы в брыжейку тонкой кишки.
- **Гистологическое заключение:** меланома.
Цитологическое заключение: (пункция Mts брыжейки) — меланома.
- **Анамнез:** 06.2003 - иссечение меланомы кожи правой стопы, операция Дюкена справа. В п/о периоде Интерферон альфа по 3 млн ЕД в течение 1 года. В 09.2009 по поводу перитонита выполнено удаление Mts в брыжейку тонкой кишки (до 10 см), резекция тонкой кишки. В п/о периоде лечения не получал. При контрольном обследовании в 10. 2010 г. (КТ брюшной полости) – множественные Mts в брыжейку тонкой кишки (до 2,6 x 2,1 см).
- С 11.2010 г. по 08.2011 г. проведено 6 курсов ПХТ: Рефнот + Дакарбазин + Ломустин + Цисплатин.
- После 6 курсов – полный эффект (09.2011 г. КТ брюшной полости и малого таза – без проявлений болезни, ПЭТ 09.2011г.: данных о наличии активной специфической ткани не получено). Далее наблюдение. Обследование 06.2013 – прогрессирование болезни. Возобновили лечение (Рефнот + ПХТ). 6 курсов – стабилизация.
- Длительность эффекта без лечения – почти 22 мес.

Клинические примеры 3

■ Больной Б, 58 лет.

- **Диагноз:** периферический рак верхней доли правого легкого, Mts в правое и левое легкие, печень, л/у корней легких с обеих сторон, в л/у средостения, правые надключичные л/у.
- **Гистологическое заключение:** аденокарцинома.
- **Анамнез:** с 09.2010 г. 5 курсов ПХТ: Цисплатин + Этопозид (тах – SD) далее прогрессирование; 2 курса ПХТ: Гемзар + Карбоплатин – прогрессирование.
- По данным обследования (до лечения Рефнотом): КТ легких: множественные очаги до 3,5 x 2,0 см, множественные л/у средостения до 2,1 x 1,3 см; бифуркационные л/у – до 2,7 см. В печени множественные Mts до 1,9 см.
- С 05.2011 г. 5 курсов (5 мес) иммунотерапии (Рефнот 100 000 МЕ). Эффект – стабилизация болезни (5 месяцев).
- Прогрессирование – 10.2011 г. (увеличение количества и размеров метастазов в печени).

Клинические примеры 4

■ П. А.Ф., 68 лет.

- **Диагноз:** Рак прямой кишки T3N1M0. Состояние после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки от 06.2006 г. Прогрессирование 2007 г. - рецидив (иссечение). Продолженный рост в 11.2007 г.
- Гистологическое заключение: аденокарцинома.
- 06.2006 г. - брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки
- 09.2007 г. - иссечение рецидива опухоли прямой кишки
- С 12.2007 по 03.2008 г. - 4 курса XELOX
- С 10.2008 г. по 11.2008 г. - лучевая терапия на малый таз СОД 30 Гр
- С 12.2008 г. по 07.2009 г. - 7 курсов XELOX
- С 08.2009 г. по 02.2010 г. - 6 курсов х/т (Кампто + Томудекс)
- С 04.2010 г. по 07.2010 г. 2 курса х/т (Алимта + Томудекс)
- С 09.2010 г. по 10.2010 г. - 6 введений х/т (5-FU + LV)
- С 11.2010 г. по 11.2010 г. - 1 курс х/т (XELOX)
- С 02.2011 г. по 03.2011 г. - ЛТ на область малого таза (СОД — 30 Гр).
- **До начала лечения Рефнотом** (КТ органов малого таза от 04.2011 г.): в области промежности, определяется многоузловой конгломерат — 15,2 x 9,6 см, один из кистозных узлов слева — 11,6 x 11,4 см.
- С 05.2011 г. по 09.11 - 4 курса терапии (Рефнот 100 000 МЕ 4 недели). Эффект — стабилизация болезни (4 месяца). Далее наблюдение — без лечения. Последний контакт в 12.2012г.

ВЫВОДЫ

- Рефнот многократно усиливает цитотоксическое действие химиотерапии при его применении до ПХТ (эффективность >50%).
- Эффективность Рефнота в монотерапии у пациентов, исчерпавших возможности лекарственной терапии, составляет 29%.
- Рефнот обладает уникальными иммуностимулирующими свойствами

Перспективы

- Изучение новых механизмов действия — влияние на ангиогенез и т.д.
- Новые фундаментальные данные об иммунитете у онкологических больных
- PD-1 и РефноТ