

# 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 $\alpha$**



**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



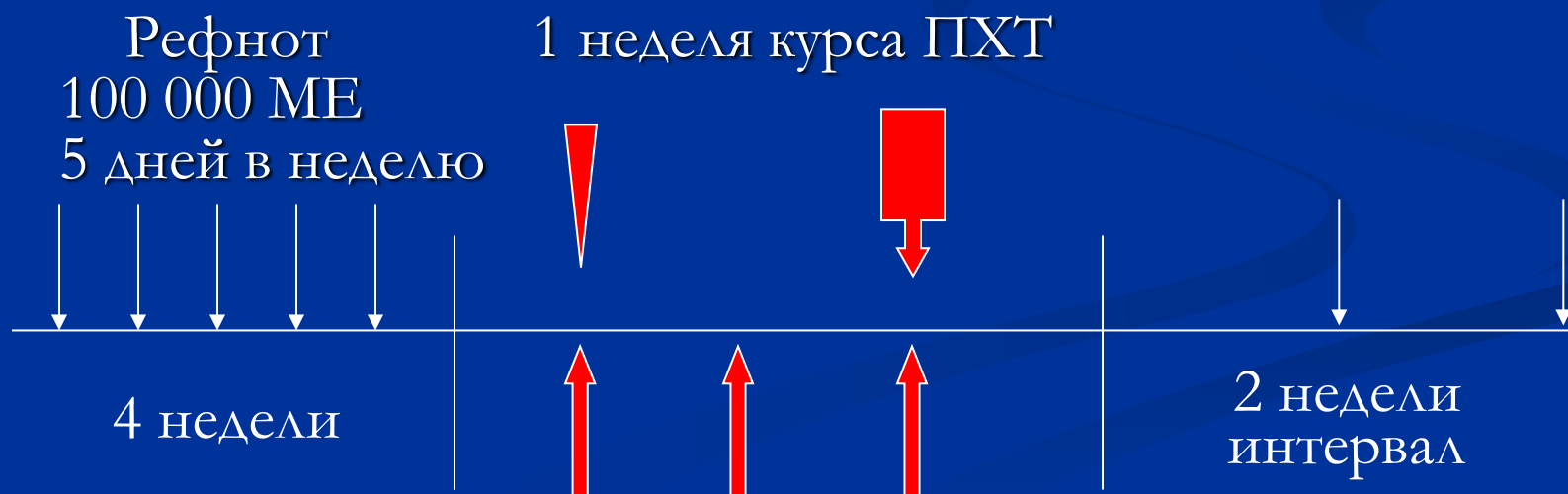
**ДАКАРБАЗИН** 250мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно с 1 по 3 дни.



**ЛОМУСТИН** 80мг/м<sup>2</sup> внутрь только в 1 день курса через 3 часа после введения Дакарбазина.



**ЦИСПЛАТИН** 80мг/м<sup>2</sup> - 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 1ст.
- Гриппо – подобный синдром (1ст.)
- 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