

НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

в.н.с., д.м.н. Г.В. Вышинская

Академик РАН, профессор М.Р. Личиницер

профессор З.Г. Кадагидзе
профессор Е.Г. Славина

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

2013 г.

Фактор некроза опухолей альфа

- Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) был выделен в 1975 г.
- с 1984г. были начаты клинические исследования рекомбинантного ФНО
- Отмечалась высокая токсичность для человека при системном введении ФНО
- вследствие этого ограничения не достигается необходимый терапевтический эффект

Фактор некроза опухолей альфа - 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
- регистрация ФНО в Европе в 2006 г.

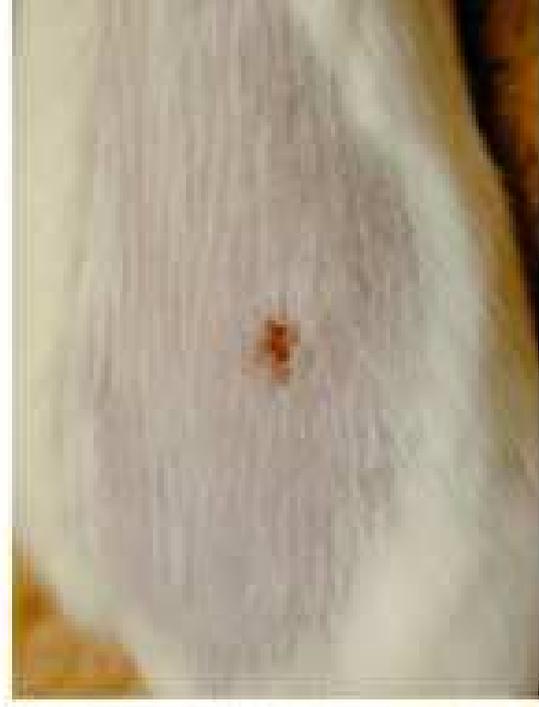
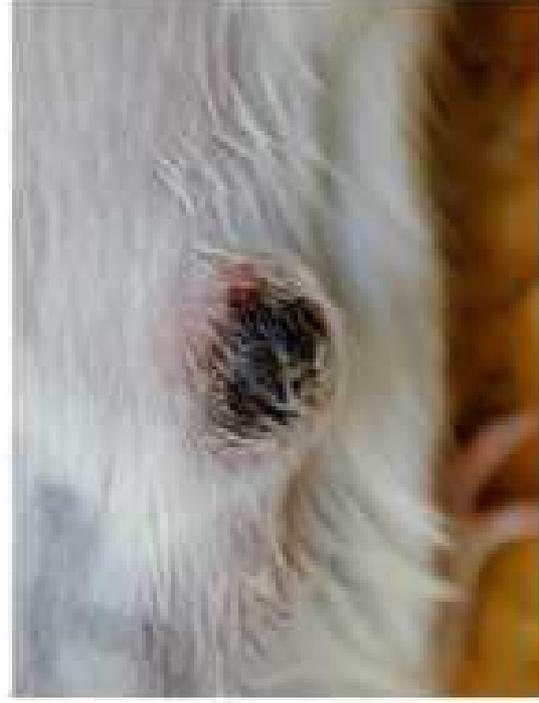
Механизмы противоопухолевого действия ФНО

- Непосредственное воздействие ФНО на опухолевую клетку-мишень через специфические ФНО-рецепторы, которое запускает:
- апоптоз клетки (цитотоксическое действие)
- или арест клеточного цикла (цитостатическое действие) - в случае ареста клеточного цикла клетка перестаёт делиться, становится более дифференцированной
- также происходит блокирование ангиогенеза и повреждение эндотелия сосудов опухоли, что приводит к снижению кровоснабжения вплоть до некроза опухоли
- прямое и опосредованное воздействие на иммунную систему пациента

фибросаркома MethA, перевитая мышам

day 12

day 23



TNF α



контроль

Исследования ФНО в мире сегодня
NGR-TNF – **таргетный препарат** – **новый ангиогенный**
препарат, эффективный при
рефрактерных солидных опухолях (EORTC
16041), I фаза

- NGR-TNF Это производное ФНО, является селективным таргетным препаратом к CD13, который экспрессируется в опухолевых сосудах
- Предклинические данные показали, что NGR-TNF в низких дозах влияет на проницаемость сосудистой стенки, а в высоких дозах – обладает повреждающим действием на опухолевые сосуды

NGR-TNF – новый ангиогенный препарат, эффективный при рефрактерных солидных опухолях (EORTC 16041), I фаза.

- NGR-TNF - 20 мин в/в каждые 3 недели.
- Начальная доза составляла $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (от 0.2 до $14.36 \mu\text{g}/\text{m}^2$), в дальнейшем она повышалась по шкале Fibonacci.
- 69 пациентов (рефрактерные опухоли), 201 цикл
- 27 (31,9%) больных – стабилизация болезни,
- MPT - доказан повреждающий эффект на сосуды в опухоли через 2 часа после начала введения

NGR-TNF – у пациентов с мезотелиомой плевры, получавших ранее химиотерапию, II фаза

- NGR-hTNF 0.8 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ в/в каждые 3 недели (n=43)
 - 19 (44%) больных – контроль болезни (18 б-х стабилизация, 1 – частичный эффект), медиана времени до прогрессирования – 4,4 мес.
- NGR-hTNF 0.8 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ в/в еженедельно (n=14)
 - 7 (50%) больных – контроль болезни (только стабилизация), медиана времени до прогрессирования – 9,1 мес.

NGR-hTNF в комбинации с XELOX

- 24 пациента колоректальным раком, 21 - ранее получал лечение оксалиплатином
- Контроль болезни (частичный эффект – 1 пациент + стабилизация болезни – 11 пациентов) – 50%.
- медиана времени до прогрессирования – 4,4 мес.

Режим химиотерапии с предварительным введением ФНО

АСNU 1 мг/кг, в/в

Дакарбазин 250 мг/м², в/в

Цисплатин 80 мг/м², в/в

Альнорин 1-3x10⁶МЕ



n=20 больных, у 10 висцеральные метастазы

полный + частичный эффект + длительная стабилизация - **55%**

медиана времени до прогрессирования - 11.7 мес.,

медиана общей выживаемости - 26 мес.

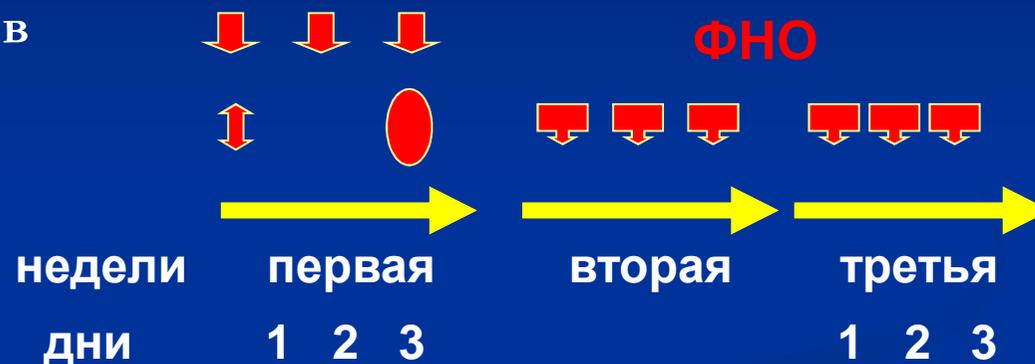
Режим химиотерапии с последующим введением ФНО

АСNU 1 мг/кг, в/в

Дакарбазин 250 мг/м², в/в

Цисплатин 50 мг/м², в/в

Альнорин 1-3x10⁶Е



интервалы между курсами химиотерапии 4-5 нед.

n= 18, у 10 висцеральные метастазы

частичный эффект + длительная стабилизация – 38.9%

(в эффективных случаях живы 3 года 5/7 (60%))

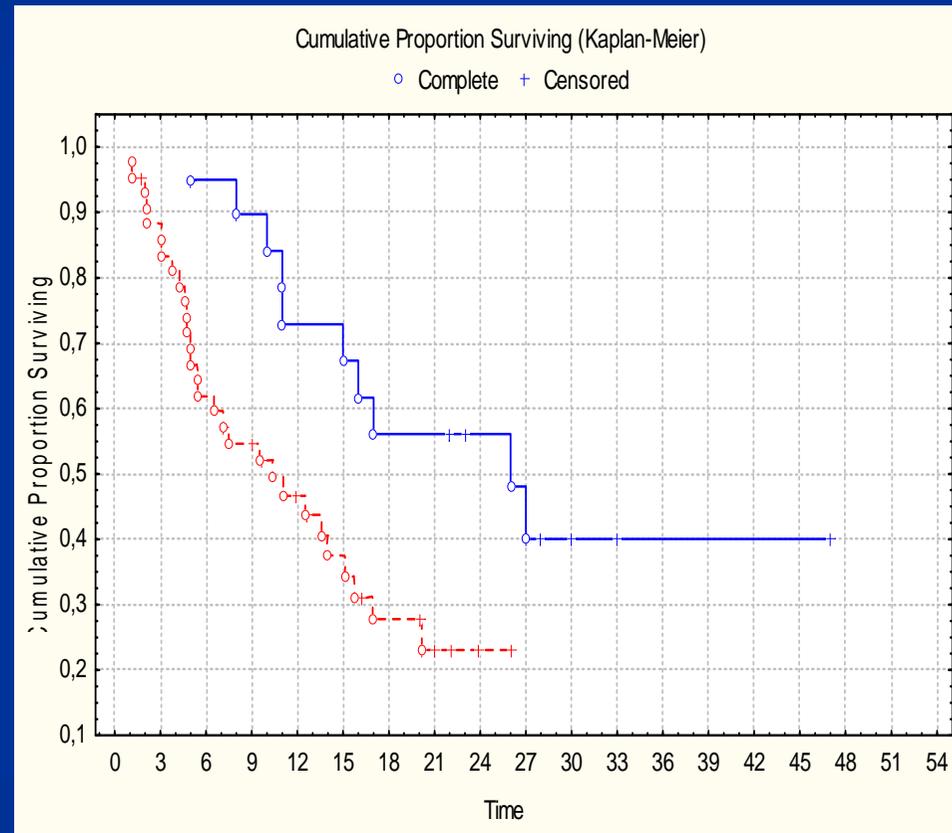
Влияние ФНО на показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости

Медиана времени до прогрессирования

- только химиотерапия - 5.8 мес.
- химиотерапия + ФНО - 11.7 мес. $p < 0,0001$

Медиана общей выживаемости

- только химиотерапия 9.3 мес.
- химиотерапия с предварительным введением ФНО - 26.0 мес. $p = 0.003$



Выводы ФНО + ПХТ

ФНО до введения ПХТ увеличивает медиану времени до прогрессирования на 5.9 мес.

ФНО до введения ПХТ увеличивает на 17 мес. медиану общей выживаемости

Фактор некроза опухолей альфа - высокая эффективность 1

- В России создан новый препарат Фактора Некроза Опухоли в комбинации с Тимозином-альфа1 (Рефнот) с оригинальным механизмом действия
- Рефнот представляет собой рекомбинантный α -фактор некроза опухолей-тимозин- α 1, состоящий из 185 аминокислотных остатков, последние 28 из которых на С-конце являются последовательностью тимозина α 1.

Фактор некроза опухолей альфа - высокая эффективность 2

Особенности:

- Низкая системная токсичность
- Сохраняет противоопухолевую активность природного ФНО
- Новые, уникальные иммуностимулирующие свойства

Фактор некроза опухолей альфа

- Проведено III фазы клинических исследований

Реферата

- доклинические исследования проведены в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Научно-исследовательском центре токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов
- I фаза проведена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (отделение голова – шея, вводимые дозы от 100 000 ЕД до 800 000 ЕД, + внутриопухолевое введение)
- II - III фазы открытого контролируемого рандомизированного исследования проведены в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (чл.-корр. РАМН, Семиглазов В.Ф.)

II – III фаза исследования (Рефнот + ПХТ)

- СРАВНИТЕЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕФНОТА® В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В РЕЖИМЕ FES, РЕФНОТА® В КОМБИНАЦИИ С ИНГАРОНОМ® И ХИМИОТЕРАПИЕЙ FES, А ТАКЖЕ ОДНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ FES ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дизайн исследования (3 группы, 111 пациенток)

■ Группа А

- Только химиотерапия FEC (5-фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м²)

■ Группа Б

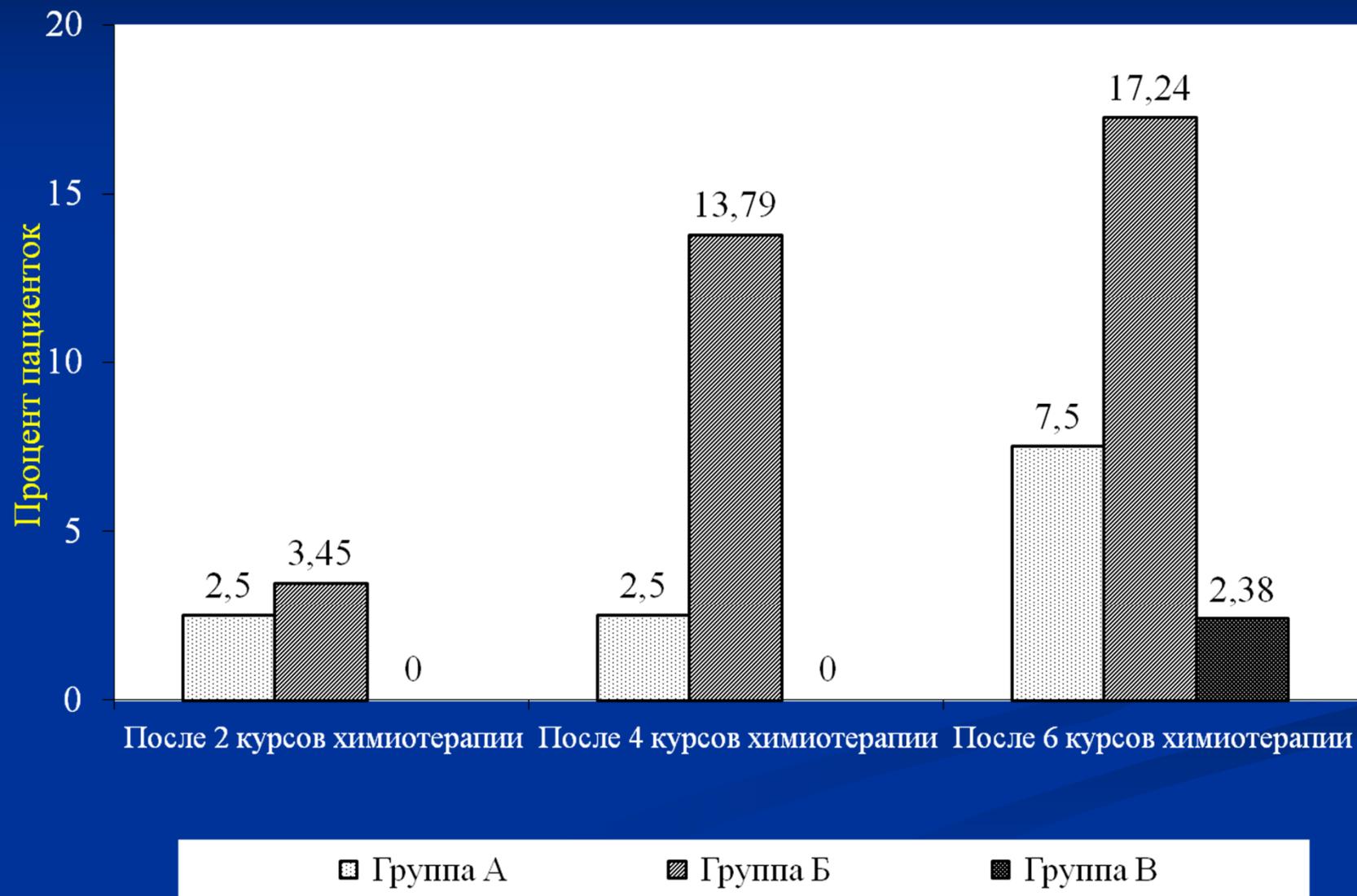
- Химиотерапия FEC + Рефнот по 200 000 МЕ п/к (дни 1, 2, 3, 4, 5)

■ Группа В

- Химиотерапия FEC Ингарон по 500 000 МЕ (дни -1, 2, 4, 6, 8) + Рефнот 200 000 МЕ (дни 1, 3, 5, 7, 9)

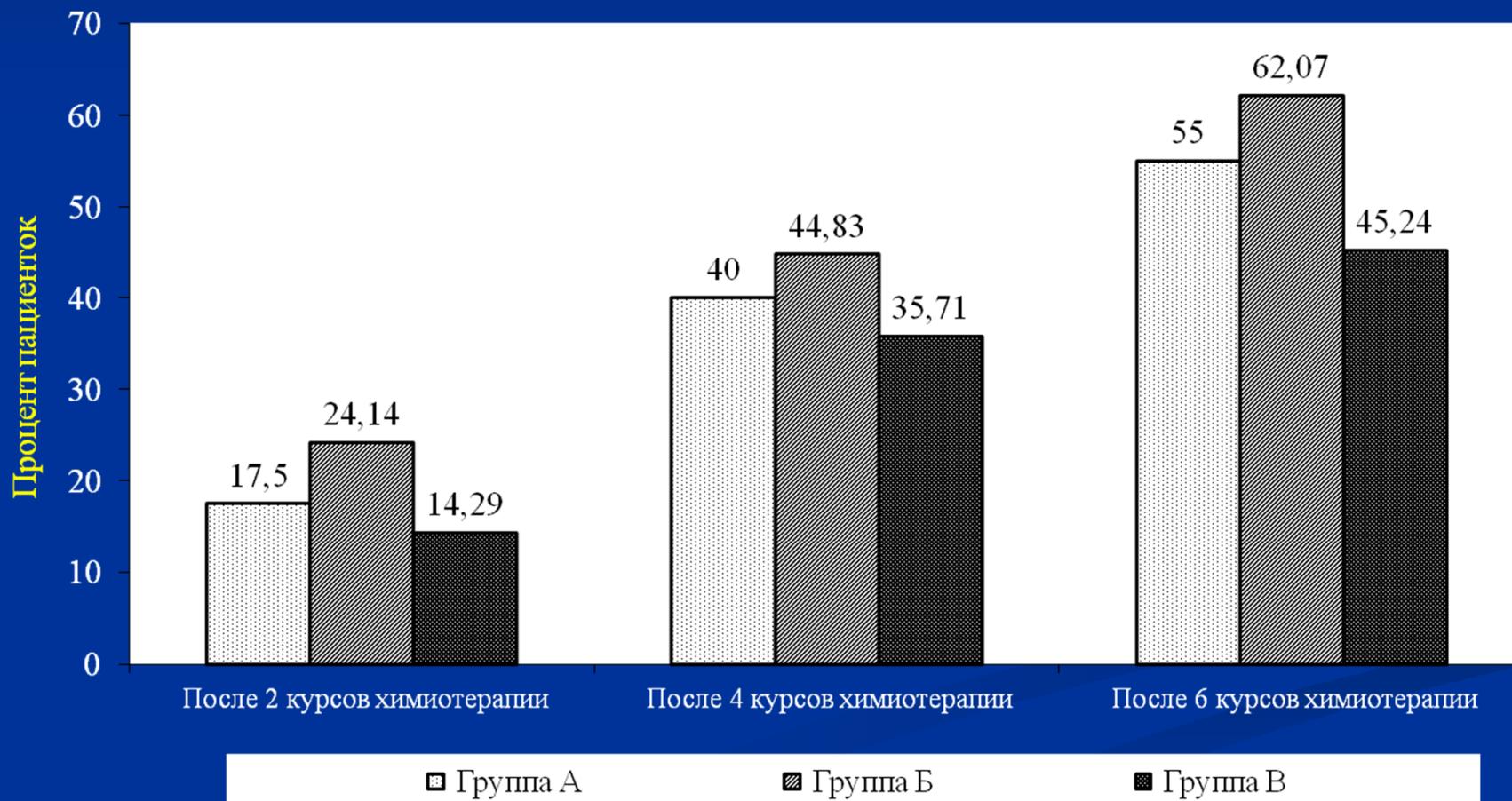
Эффективность Рефнот + ПХТ

ПОЛНЫЙ ОТВЕТ ОПУХОЛИ НА ЛЕЧЕНИЕ (CR)



Эффективность Рефнол + ПХТ

ПОЛНЫЙ И ЧАСТИЧНЫЙ ОТВЕТ ОПУХОЛИ НА ЛЕЧЕНИЕ (CR+PR)



Рефнол зарегистрирован в марте 2009 г.
и официально разрешен для лечения в
комбинации с химиотерапией (рмж).

Рефнот как иммуномодулятор (расширение показаний)

- Рефнот в сочетании с различными схемами химиотерапии и самостоятельное применение Рефнота (монотерапия) при лекарственном лечении злокачественных опухолей

Цели и задачи исследования

- Дать характеристику показателей иммунитета и уровня цитокинов, а также изучить эффективность и переносимость при использовании Рефнота в монотерапии или в комбинации с различными схемами химиотерапии

I - режим лечения больных с диссеминированной меланомой кожи



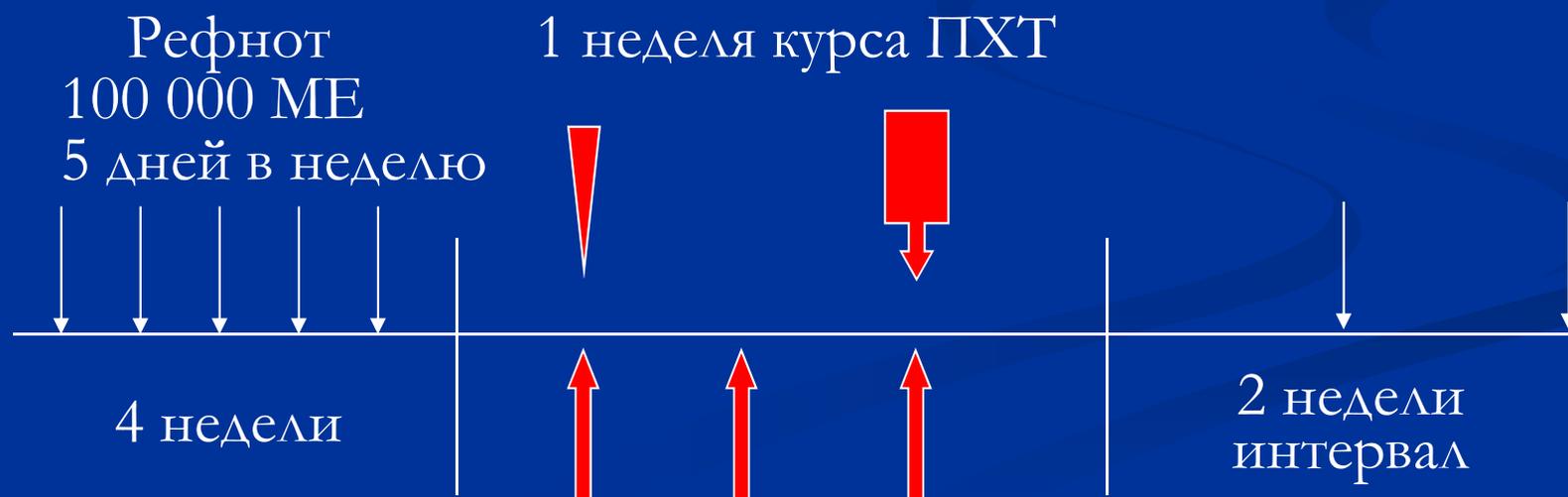
ДАКАРБАЗИН 250мг/м² внутривенно струйно с 1 по 3 дни.



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.



Диссеминированная меланома кожи - пациенты (Рефнот + ПХТ)

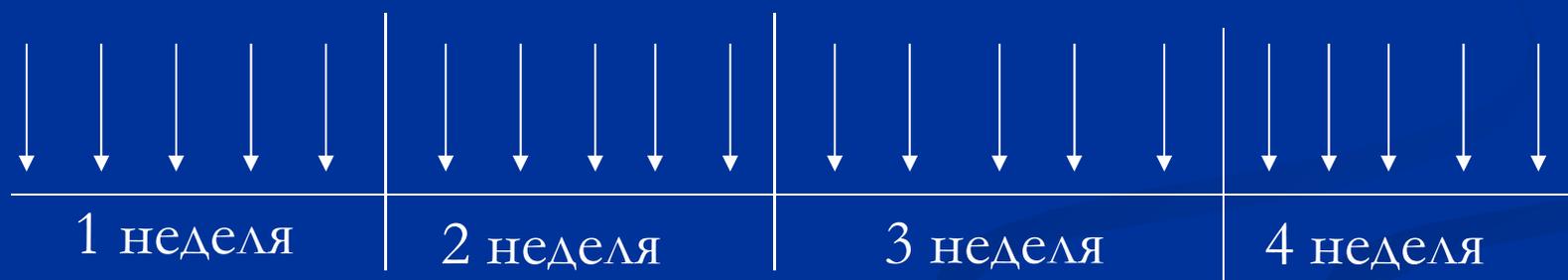
- 33 пациента (12 мужчин и 21 женщина),
- средний возраст – 51 год (от 27 до 73 лет)
- Все пациенты с диссеминированной меланомой кожи, ранее не получали по поводу диссеминированной болезни лекарственного лечения.

Эффективность комбинации Рефнот + химиотерапия (меланома кожи – **как модель**)

- Полный эффект – 2 (6%) больных
- Частичный эффект – 6 (18,2%) больных
- Стабилизация болезни более 3 мес. – 10 (30,3%) больных
- **Контроль болезни (CR + PR + SD) – 18 (54,5%) больных**
- Прогрессирование 15 (45,5%) больных

II - режим лечения диссеминированных больных (Рефнот в монотерапии)

пациенты, исчерпавшие возможности
стандартного лечения



↓ - Рефнот 100 000 МЕ 5 дней в неделю

Диссеминированные больные (Рефнот в монотерапии)

Включено: 21 пациент (5 мужчин и 16 женщин):

- средний возраст – 52,5 лет (от 37 до 72 лет)
- 14 пациентов с диссеминированной меланомой кожи (1 из них с диссеминированной меланомой глаза)
- 4 больных с диссеминированным раком толстого кишечника
- 3 больных - другие опухоли.

К моменту начала лечения все пациенты исчерпали возможности стандартной лекарственной терапии.

Эффективность (Рефлот в монотерапии)

- Длительная стабилизация болезни – 28,6%
(от 4 мес до 8 мес, медиана 4,8 мес)
- Полных и частичных эффектов отмечено не было.

Побочные эффекты Рефнота

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

Количество введений Рефнота (по 100 000 ЕД) – 2020

- 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 09.2013 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).
- 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.

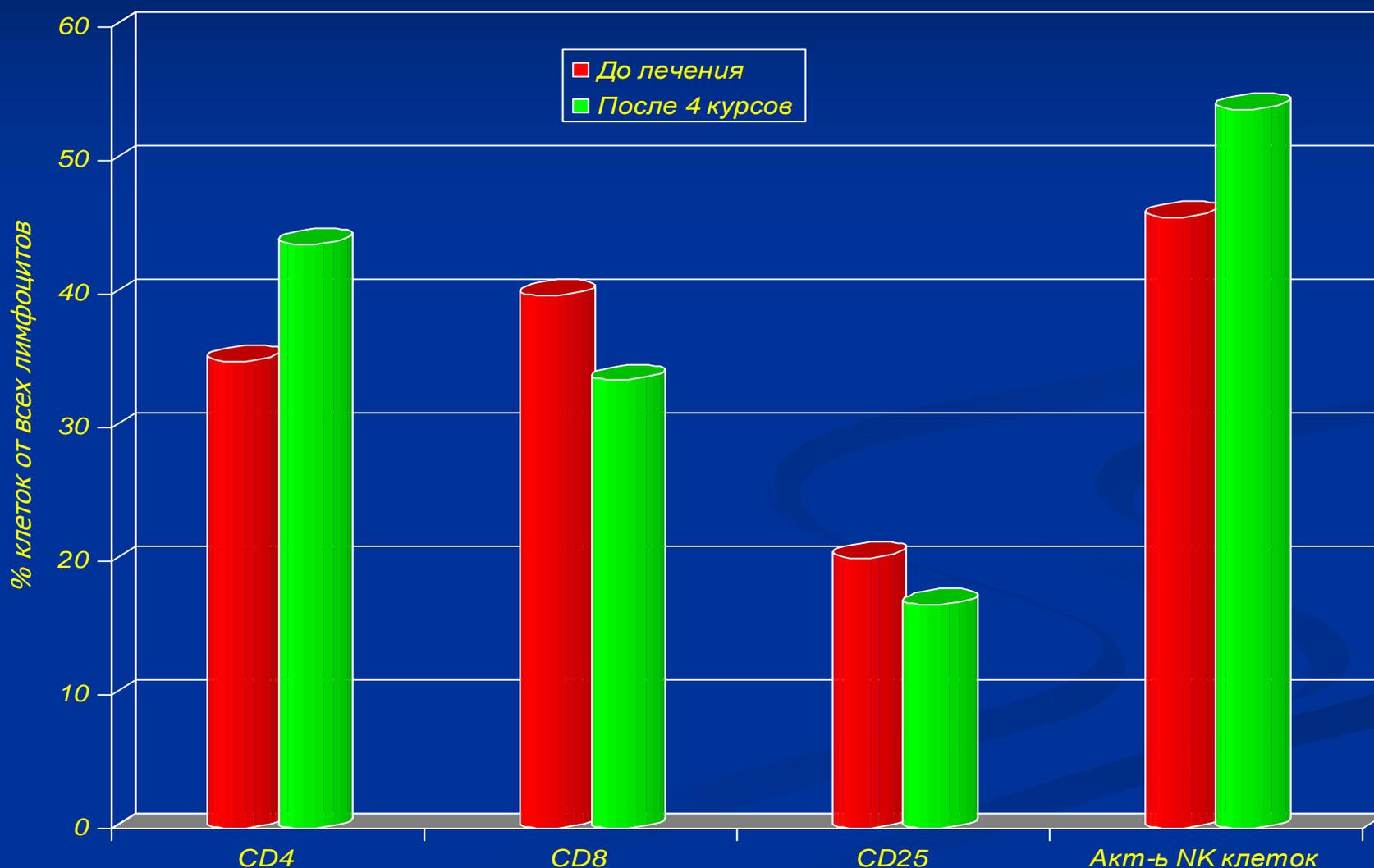
**Уникальные
клинико – иммунологические
особенности Рефнота**

Сравнение иммунологических эффектов Рефнота и Альнорина

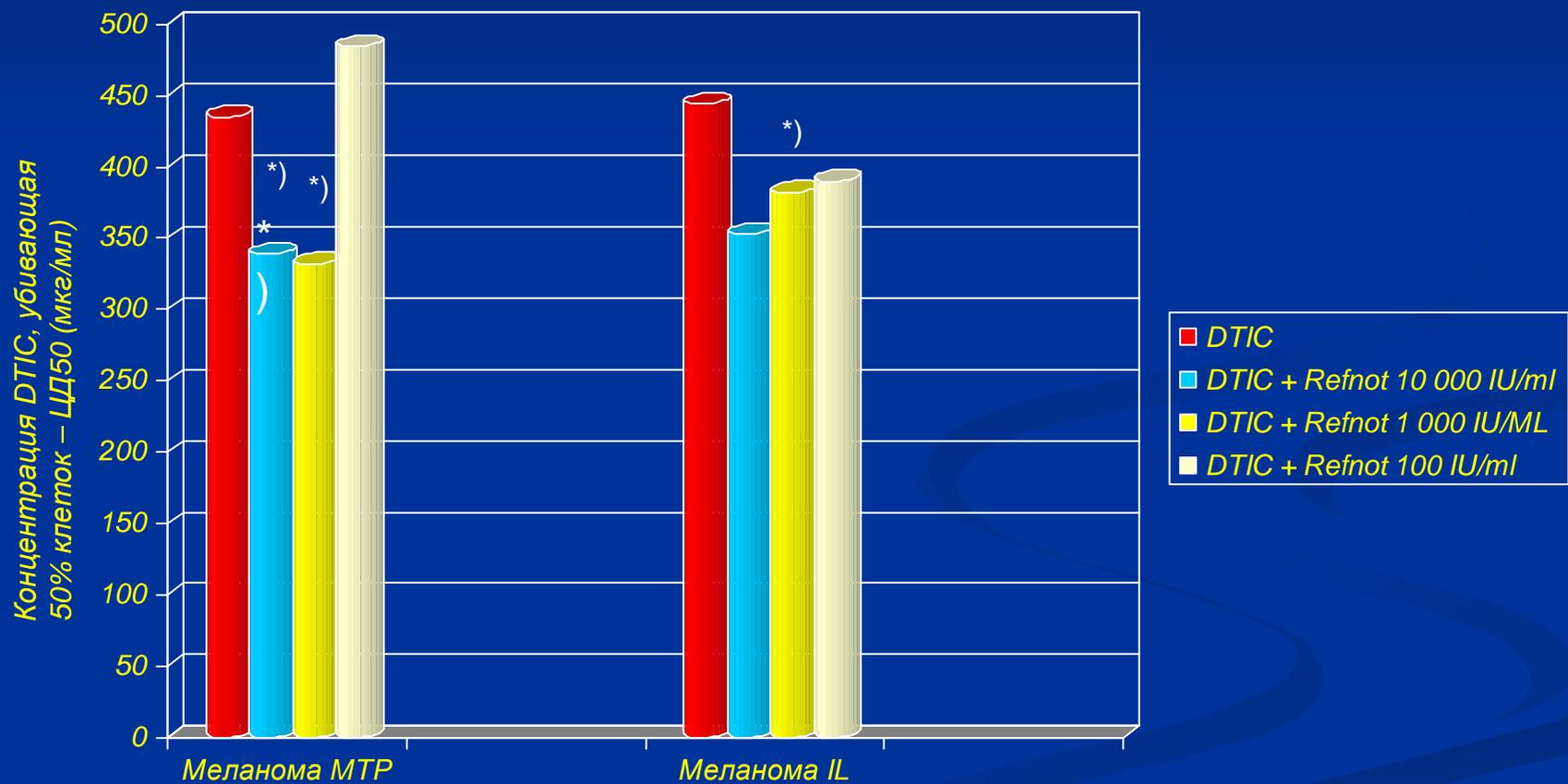
Рефнот \neq Альнорин

- Альнорин при самостоятельном применении не обнаружил иммуномодулирующего действия ни при оценке средних показателей пропорции отдельных субпопуляций лимфоцитов,
- ни при определении частоты отклонений у больных количеств тех или иных клеток от нормального уровня

Изменения пропорций некоторых субпопуляций лимфоцитов у всех больных с меланомой после лечения Рефнотом



Эффект Рефнота на чувствительность клеток меланомы к цитотоксическому действию DTIC



Перспективы

- Использование Рефнота в качестве современного, мощного иммуномодулятора
- Использование Рефнота в монотерапии при лечении различных злокачественных опухолей
- Применение Рефнота до введения химиотерапии при лечении различных злокачественных опухолей с целью значительного усиления цитотоксического действия химиотерапии

Перспективные исследования

- Изучение новых механизмов действия – влияние на ангиогенез и т.д.
- Новые фундаментальные данные об иммунитете у онкологических больных
- Новые исследования