

**ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-а.  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.**







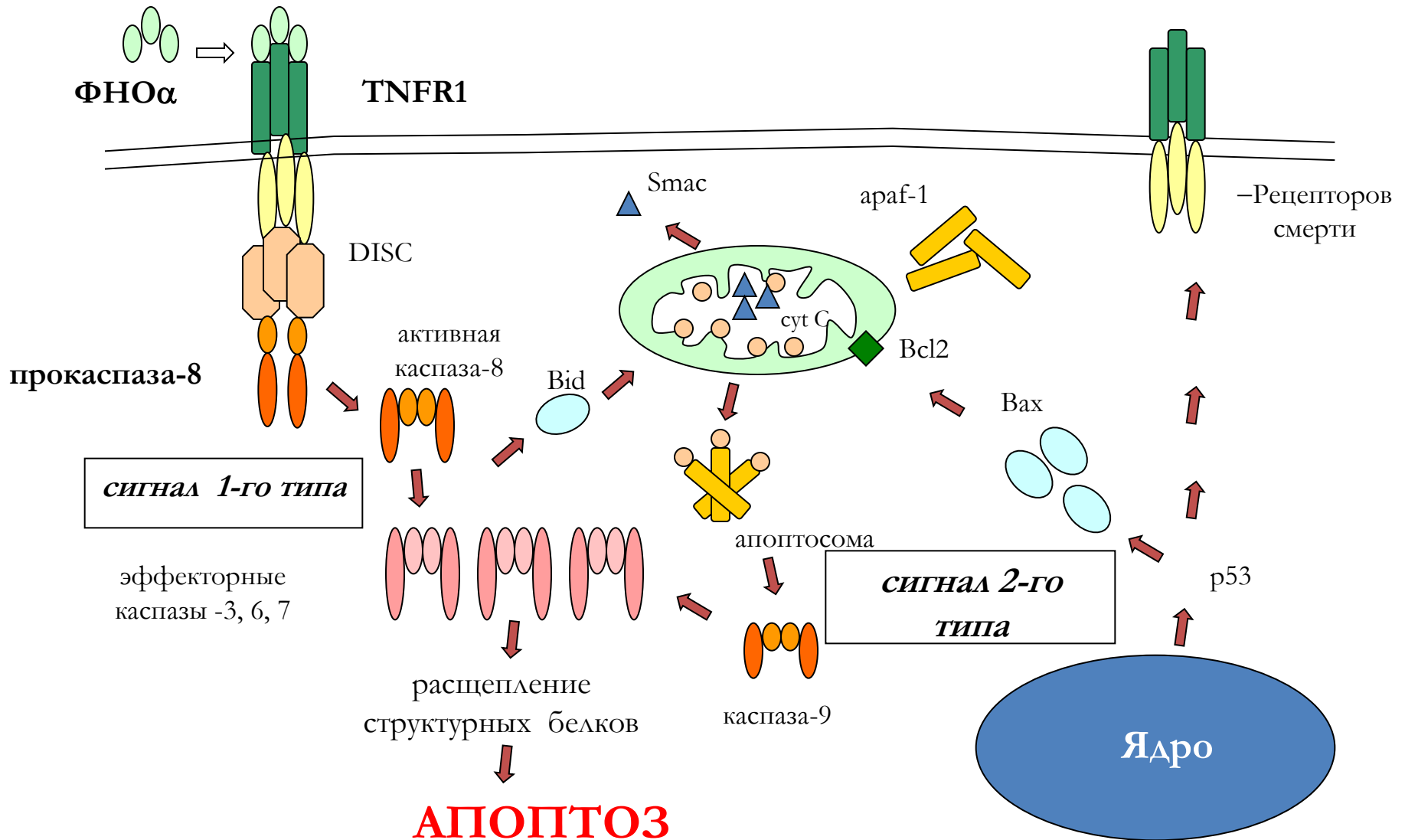
# Фактор некроза опухоли

- **ФНО- $\alpha$  (кахексин), ФНО- $\beta$  (лимфотоксин)**
- Продукция: стимулированные макрофаги и активированные Т-лимфоциты
- Связывается с рецепторами TNF-R1 и TNF-R2
- На всех соматических клетках, кроме эритроцитов, присутствуют от 500 до 10.000 высокоаффинных рецепторов к ФНО
- Медиатор воспаления, активатор клеточного иммунного ответа и апоптоза клеток рака

# Фактор некроза опухолей - альфа

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

# ФНО и апоптоз



# Фактор некроза опухолей альфа - высокая эффективность

- В 1992 г. в России создан новый гено-инженерный не токсичный препарат фактор некроза опухолей- $\alpha$  в комбинации с тимозином-альфа1  
(проф. Шмелев В.А.)  
Рефнот - представляет собой рекомбинантный - фактор некроза опухолей- $\alpha$  + тимозин- $\alpha$ 1, состоящий из 185 аминокислотных остатков, последние 28 на С-конце являются последовательностью тимозина -  $\alpha$ 1.

# ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ – ПРИОРИТЕТ ЭКОНОМИКИ РОССИИ

«Нужно использовать импортозамещение и уже в течение 3–5 лет мы должны обеспечить людей качественными и доступными по цене лекарствами и продуктами питания, в значительной степени собственного производства»

Президент РФ ПУТИН В.В.



# Фактор некроза опухолей - альфа

- С 2005 г. начаты клинические исследования.
- **Рефнот** зарегистрирован фарм. комитетом МЗ РФ в 2009 году для комплексного лечения рака молочной железы.
- **Рефнот** зарегистрирован фарм. комитетом МЗ РФ в 2012 году для комбинированного лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи.

# Фактор некроза опухолей альфа - высокая эффективность

## Особенности РЕФНОТА:

- Не токсичен
- Сохраняет противоопухолевую активность природного ФНО-а
- Новые и уникальные иммуностимулирующие свойства

# Механизмы противоопухолевого действия ФНО-а

- Воздействие на рецепторы опухолевых клеток с запуском их апоптоза.
- Каскад химических реакций, активирующий коагуляционную и воспалительную реакцию, приводящую к «геморрагическому» некрозу опухолей.
- Ингибирование ангиогенеза опухолей.
- Активация клеток иммунной системы (Т-клеток и натуральных киллеров).

# 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

# Побочные эффекты (Рефнот)

Безопасность оценивалась по шкале токсичности (СТС), version 3:

- Астения 1– 2 ст.
- Гиперемия кожных покровов и болезненность в месте введения - 1 ст.
- Гриппоподобный 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

## Пациентка А.Т.Е. 61 г.

- Рак правой молочной железы T2N1M1 мтс в печень, кости, легкие, двусторонний мтс плеврит, мтс асцит.
- Состояние тяжелое.
- AN.MORBI.Больна с 2013г.
- Цитологич. Закл. - железистый рак, мтс в л\узлы.
- Проведено 6 курсов ПХТ по ТА + рефнот+золендроновая кислота – Полный регресс очагов.
- Терапия ингибиторами ароматазы.
- В 2015г. выявлены мтс в головной мозг.

# Клинический пример 2

**Пациентка К.Л.В., 59 лет.**

- Меланома кожи левого предплечья, Состояние после операции, мтс в подмышечные л/у слева 2010г., мтс в м/ткани левой подмышечной области 2012, мтс в м/ткани левой подмышечной области 2014г. Мтс в легкие, печень, мягкие ткани в 2015г. Состояние после операции, ПХТ, 3 кл гр.
- AN.MORBI. Больна с 1993г. Иссечение меланомы кожи лев предплечья. Гист. меланома.
- В 2010г подмышечная лимфаденэктомия слева.
- В 2012г иссечение опухоли м/тканей подмышечной области слева.
- В 2014г иссечение опухоли м/тканей левой подмышечной обл.
- В 2015г. Мтс в легкие, печень, мягкие ткани . ПХТ- цисплатин, дакарбазин, рефнот – 6 курсов. Частичный ответ. Наблюдение.

# Клинический пример 3

Пациент ННД., 74 лет.

- Диагноз: Рак прямой кишки T4N1M0. Состояние после операции (2012г.), курсов ПХТ мтс в легкие 2014г. состояние после курсов ПХТ, таргетной терапии гр 4.
- Болен с 2012г. операция Радикальное удаление опухоли прямой кишки.(Израиль)
- Гист.умеренно-дифференцированная аденокарцинома, мтс в 7 из 18 л\узлов. В адъювантном режиме проведено 8 курсов ПХТ по схеме XELOX.
- В августе 2013г. выявлены множественные мтс в легкие.
- Проведено 2 курса ПХТ по схеме Исследование kRAS – выявлена мутация KRAS12(1)G>T. Проведено 8 курсов ПХТ по схеме FOLFIRI+ авастин.
- Через 4 месяца прогрессирование. 4 курса ПХТ по схеме FOLFIRI+ авастин.
- «Стиварга» 80 мг в сутки – прогрессия
- С ноября 2015г. проведено 4 курса ПХТ по схеме: оксаллиплатин 60мг/м2 1,8, 15день, 5 фторурацил 500 мг/м2 1,8, 15день , рефнот 100 000 ЕД 1- 15 день.
- Стабилизация 6 мес. Прогрессирование.

# Перспективы

- Использование **Рефнота** в монотерапии при лечении различных злокачественных опухолей
- Применение **Рефнота** до начала химиотерапии при лечении различных злокачественных опухолей с целью значительного усиления цитотоксического действия цитостатиков (**рак легкого, рак желудка, рак толстой кишки, рак яичников**)

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !**