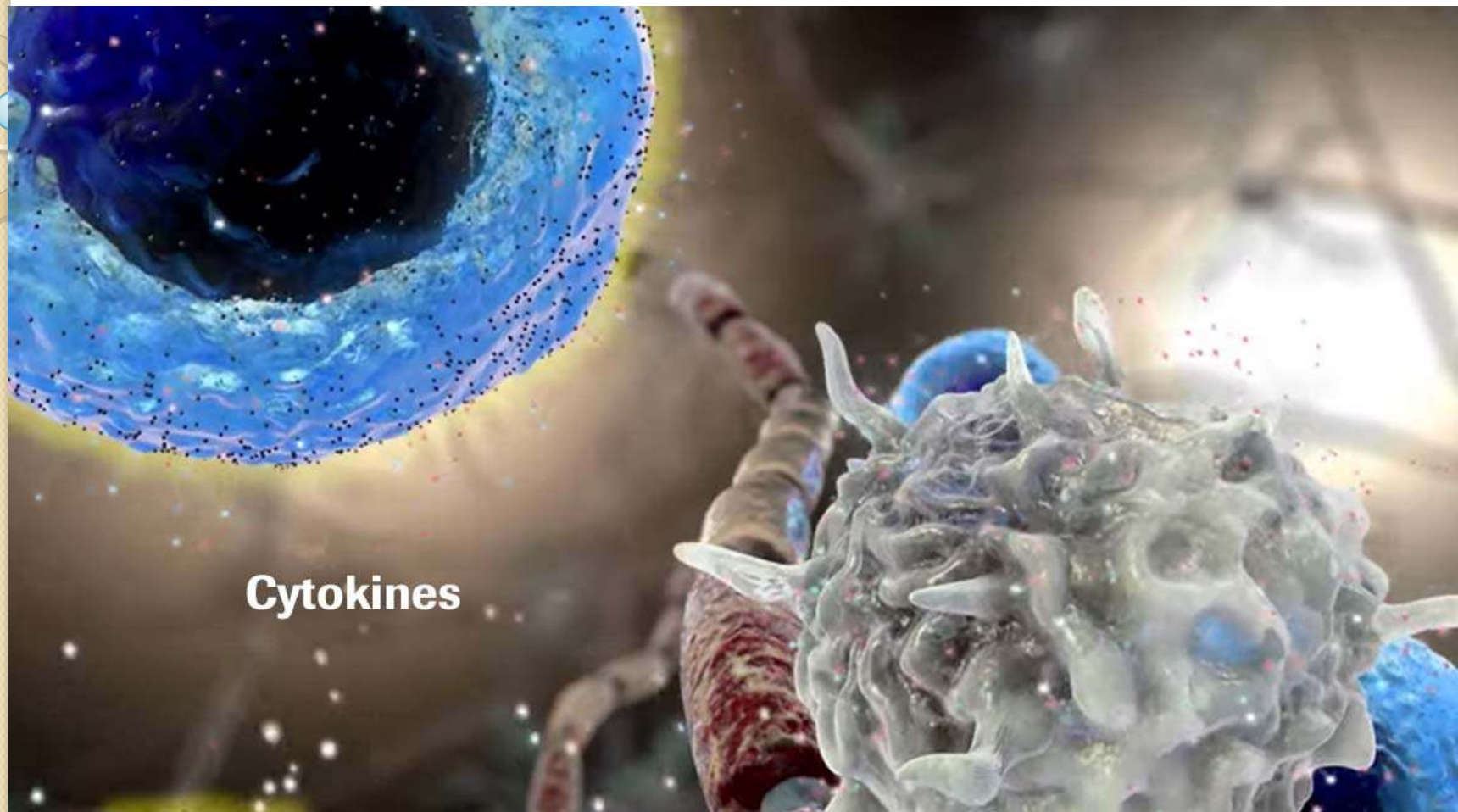


# ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ



**Докладчик :** врач-онколог высшей категории  
**к.м.н. Струнkin Дмитрий Николаевич**

г. Нижний-Новгород 27 октября 2016г

# Актуальность

Цитокины — это, подобные гормонам, специфические белки, которые синтезируются клетками организма: клетками иммунной системы, клетками крови, селезенки, вилочковой железы, соединительной ткани и другими типами клеток.

Основная масса цитокинов образуется лимфоцитами.

# Актуальность

В настоящее время известно более 200 цитокинов и с каждым годом их обнаруживается все больше и больше.

Существует несколько классификаций цитокинов.

# Классификация цитокинов по механизму биологического действия

1. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции: провоспалительные (интерлейкины 1, 2, 6, 8, интерферон и другие); противовоспалительные (интерлейкины 4, 10, и другие).
2. Цитокины, регулирующие клеточный иммунитет: интерлейкин-1 (ИЛ-1 или IL-1), ИЛ-12 (IL-12), ИФН-гамма (IFN-гамма), ТРФ-бета и другие).
3. Цитокины, регулирующие гуморальный иммунитет (ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН-гамма, ТРФ-бета и другие).

# ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ

- Интерлейкины (ИЛ-1 – ИЛ-18) – регуляторы иммунной системы (обеспечивают взаимодействие в самой системе и ее связи с другими системами).
- Интерфероны (ИФН-альфа, бета, гамма) – противовирусные иммунорегуляторы.
- Факторы некроза опухолей (ФНО-альфа, ФНО-бета) – обладают регуляторным и токсическим действием на клетки.
- Хемокины (MCP-1, RANTES, MIP-2, PF-4) – обеспечивают активное перемещение различных видов лейкоцитов и других клеток.
- Факторы роста (ФРЭ, ФРФ, ТФР-бета) – обеспечивают и регулируют рост, дифференцировку и функциональную активность клеток.
- Колонистимулирующие факторы (Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ) – стимулируют дифференцировку, рост и размножение ростков гемопоэза (кроветворных клеток).

# ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Секретировать провоспалительные цитокины способны 90% лимфоцитов (разновидность лейкоцитов), 60% макрофагов тканей (клеток, способных захватывать и переваривать бактерии)

Стимуляторами выработки цитокинов являются возбудители инфекций и сами цитокины (или другие факторы воспаления)

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

Контроль за действием провоспалительных цитокинов осуществляется противовоспалительными цитокинами, к которым относятся ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10, ТФР-бета.

Они не только могут подавлять синтез провоспалительных цитокинов, но и способствовать синтезу рецепторных антагонистов интерлейкинов (РАИЛ или RAIL)

# Цитокины и иммунный ответ

- Набор и количество цитокинов – это матрица сигналов (часто меняющихся), которые воздействуют на рецепторы клеток. Сложный характер этих сигналов объясняется тем, что каждый цитокин может подавлять или активировать несколько процессов (в том числе синтез свой или других цитокинов)



# Цитокины и иммунный ответ

- Цитокины обеспечивают взаимосвязь в пределах иммунной системы между специфическим иммунитетом и неспецифической защитной реакцией организма, между гуморальным и клеточным иммунитетом. Именно цитокины осуществляют связь между фагоцитами (обеспечивающими клеточный иммунитет) и лимфоцитами (клетками гуморального иммунитета), а также между разными по своей функции лимфоцитами.

# Цитокины и иммунный ответ

- Посредством цитокинов Т-хелперы (лимфоциты, "распознающие" чужеродные белки микроорганизмов) передают команду Т-киллерам (клеткам, уничтожающим чужеродный белок).
- Точно также с помощью цитокинов Т-супрессоры (разновидность лимфоцитов) контролируют функцию Т-киллеров и передают им информацию о прекращении уничтожения клеток.

# Цитокины и иммунный ответ

- Именно цитокины, осуществляя связь между эндокринной, нервной, кроветворной и иммунной системами, вовлекают все эти системы в формирование комплексной защитной реакции организма на внедрение болезнетворного агента.

# Лечение опухолевых заболеваний

- Иммунологические исследования у онкологических больных показали, что большинство злокачественных заболеваний сопровождаются нарушениями иммунологического ответа.
- Степень подавления его зависит от размеров опухоли и проводимого лечения (лучевой терапии и химиотерапии). Получены данные о биологических эффектах цитокинов (интерлейкина-2, интерферонов, туморонекротического фактора и других)

# Лечение опухолевых заболеваний

- Цитокинотерапия применяется в онкологии несколько десятилетий. Но раньше использовались в основном интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-альфа (IFN-альфа) – эффективные только при меланоме кожи и раке почки.
- В последние годы созданы новые препараты, расширились показания для их эффективного применения.

# Лечение опухолевых заболеваний

- Один из препаратов цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) – действует через рецепторы, находящиеся на злокачественной клетке. Этот цитокин вырабатывается в организме человека моноцитами и макрофагами. При взаимодействии с рецепторами злокачественной клетки цитокин запускает программу гибели этой клетки.

# Лечение опухолевых заболеваний

- ФНО-альфа начали применять в онкологической практике в США и в Европе еще в 80-е годы. Используется он и в настоящее время. Но высокая токсичность препарата ограничивает его применение только теми случаями, когда есть возможность изолировать орган с опухолевым процессом от общего кровотока (почки, конечность). Лекарственный препарат в этом случае циркулирует с помощью аппарата искусственного кровообращения только в пораженном органе и не попадает в общий кровоток.

# Лечение опухолевых заболеваний

- В России в 1990 г. создан препарат Рефнот (ФНО-Т) вследствие слияния генов Тимозина-альфа и Фактора некроза опухолей. Он в 100 раз менее токсичен, чем ФНО, прошел клинические испытания и с 2009 г. разрешен к применению в лечении различных видов и локализаций злокачественных опухолей.
- Учитывая снижение токсичности препарата, он может вводиться внутримышечно или подкожно.
- Препарат оказывает действие и на первичный очаг опухоли и на метастазы (в том числе отдаленные) в отличие от препарата ФНО-альфа, который мог оказать действие только на первичный очаг.



# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Рекомбинантный ФНО человека обладает противоопухолевой активностью на широком спектре опухолевых клеток.

Оказывает цитотоксическое действие *in vitro* (более 50% ингибирования включения

Н-тимидина) на линиях клеток карцином (**РС-10**, ZR-75-1 и др.), клеток меланомы (G-361), клеток лейобластомы (G-402).

# Лечение опухолевых заболеваний

- В результате лечения большая часть пациентов отмечает улучшение самочувствия, а в ряде случаев – полное излечение.
- Цитокинотерапия применялась при разных локализациях опухолей (молочной железы, желудка, печени, предстательной железы, плевры, кожи) в сочетании с химиотерапией и (или) оперативным лечением.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

- Была исследована противоопухолевая активность ФНО против различных культивируемых человеческих раковых клеток (32 случая).
- Более чем 50% чувствительность была отмечена в 4 из 14 - рак желудка (28,6%)
- 7 из 9 - лейкозных клеток (77,8%)
- 1 случай панкреатической карциномы
- и 1 случай овариального рака.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

*Чувствительность клеток опухолей нервной системы.*

- Испытывали эффект ФНО и ИФН-гамма и их комбинации на первичных структурах
- Из 29 первичных культур - 6 замедлили рост на 50% от ФНО (10 нг/мл)
- 14 замедлили рост на 50% от ФНО и ИФН-гамма (10 нг/мл и 10 нг/мл)

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей головы и  
шеи к ФНО

ФНО на плоскоклеточных карциномах,  
производных от плоскоклеточных карцином  
пищевода.

- Эффективность при ИФН-альфа и ФНО  
приводит к торможению роста клеток на 90%

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей легкого к ФНО.

- При исследовании было доказано, что использование ФНО и ИФН-гамма в комбинации позволило преодолеть устойчивость опухолевых клеток к цисплатину.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухоли молочной железы к ФНО.

- ФНО и ИФН-гамма замедляют рост гормонозависимых клеток и не влияют на рост гормоннезависимых клеток.
- ФНО и ИФН-гамма в сочетании с Тамоксифеном повышают клеточную гетерогенность распространенных опухолей МЖ

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей желудка к ФНО.

- При комбинации Цисплатина с ФНО и/или ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-гамма эффект был увеличен в три раза.



# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей  
поджелудочной железы к ФНО.

- Комбинированная терапия ФНО и ИФН-альфа продемонстрировала синергичные и/или сочетанные эффекты в сравнении с отдельным применением препаратов.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей толстой кишки к ФНО.

- Комбинация 3-х препаратов: ФНО, ИФН-гамма и 5-FU позволяет достигнуть более высокой противоопухолевой активности, чем отдельное их применение.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Чувствительность клеток опухолей костей к ФНО.

- Некоторые линии клеток сарком человека в отличие от нормальных фибробластов начинали синтезировать ФНО, отмечалось повышение ФНО через 20 часов и оставалось повышенным около 5 суток.  
Сочетание лучевого лечения и ФНО добавляло синергический эффект в явлении апоптоза клеток.

# Лечение опухолевых заболеваний (доклинические исследования)

Синергический противоопухолевый эффект в усиливается в комбинациях:

- ФНО + ИФН-гамма, ИЛ-1-альфа или ИЛ-1-бета
- ИФН-гамма+ ИЛ-альфа или ИЛ-бета
- ИФН-гамма + ИЛ-альфа или ИЛ-бета, чем при применении в моноварианте.

# Клиническое применение ФНО

- По данным ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина комбинирование традиционных методов лечения с цитокинотерапией уменьшает токсичность химиопрепаратов, снижая негативное влияние химиотерапии на иммунитет

# Клиническое применение ФНО

- Совместно с Клиникой Цитокинотерапии г. Москвы , НИИФКИ г. Новосибирска и ООО ”Антираковый центр” г. Новосибирска за период с ноября 2015 г. по сентябрь 2016 г. проведено лечение 397 больных.  
85% - больные 4 клинической группы с состоянием по Карновскому 80-60%.  
15% - больные после проведенных курсов ПХТ

# КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФНО

| Данные пациентов                 | Мужчины | Женщины |
|----------------------------------|---------|---------|
| Количество                       | 113     | 225     |
| Возраст                          | 56      | 65      |
| Общее состояние по критериям ВОЗ | 1.8     | 1,8     |

# КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФНО

| Локализация<br>онкологического<br>процесса | Мужчины | Женщины |
|--------------------------------------------|---------|---------|
| Рак легкого                                | 19      | 15      |
| Рак желудка                                | 20      | 24      |
| Рак толстой и прямой<br>кишки              | 21      | 49      |
| Рак молочной железы                        | -       | 43      |
| Рак женских половых<br>органов             | -       | 42      |
| Саркома Капоши                             | 3       | -       |
| Другие локализации                         | 50      | 51      |



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФНО

| Локализация<br>онкологического<br>процесса | Мужчины | Женщины |
|--------------------------------------------|---------|---------|
| Рак легкого                                | 70%     | 70%     |
| Рак желудка                                | 60%     | 70%     |
| Рак толстой и прямой<br>кишки              | 60%     | 75%     |
| Рак молочной железы                        | -       | 90%     |
| Рак женских половых<br>органов             | -       | 75%     |
| Саркома Капоши                             | 45%     | -       |
| Другие локализации                         | 60%     | 60%     |

# Клиническое применение ФНО

- Введение препарата Рефнот в дозе 100000 Ед/1 мл воды для инъекций проводилось с 1 по 20 день ежедневно подкожно
- Введение препарата Ингарон в дозе 500000 Ед/1 мл воды для инъекций проводилось один раз в 1 и 4 день недели подкожно.
- В случае повышения температуры :
- Таб. Парацетамол 0,5 внутрь 3-4 раза в день

# Клиническое применение ФНО

- Введение препарата Рефнот в дозе 100000 Ед/1 мл воды для инъекций проводилось с 1 по 20 день ежедневно подкожно.
- Введение препарата Ингарон в дозе 100000 Ед/1 мл воды для инъекций проводилось с 1 по 20 день ежедневно подкожно.
- В случае повышения температуры :
- Таб. Парацетамол 0.5 внутрь 3-4 раза в день

Спасибо за внимание !

