



**Брошюра для  
пациентов**

**Что такое иммунотерапия  
онкологических заболеваний?**



**Автор: Шабалкин Павел Игоревич**

**к.м.н., врач-онколог, гематолог.**

**Медицинский директор клиники  
Онкоиммунологии и цитокинотерапии, г. Москва.**

## **Уважаемые друзья!**

**В этой книге вы найдете ответы на многие вопросы, касающиеся современных возможностей лечения онкологических заболеваний.**

Современные подходы к лечению онкологических заболеваний включают несколько терапевтических направлений. Хирургическое лечение было и остается основным для лечения рака на ранней стадии. В случае выявления рака в распространенной стадии применяется системная терапия, которая может включать химиотерапию, таргетную (или целевую), гормональную и иммунотерапию. В качестве вспомогательных методов лечения могут применяться различные методы лучевой терапии.

Иммунотерапия стала настоящим прорывом в лечении онкологических заболеваний. В 2018 году, Нобелевскую премию по медицине получили исследователи — американец Джеймс Аллисон и японец Тасуку Хондзё за революционную методику иммунотерапии онкологических заболеваний. Иммунотерапия позволила радикально изменить прогноз в лечении многих злокачественных новообразований, и уже сегодня позволяет эффективно лечить рак на поздних стадиях, которые ранее были неизлечимы.



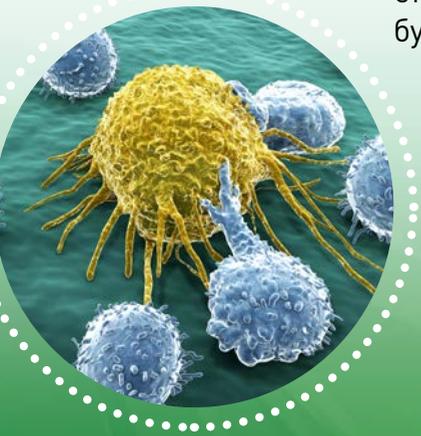
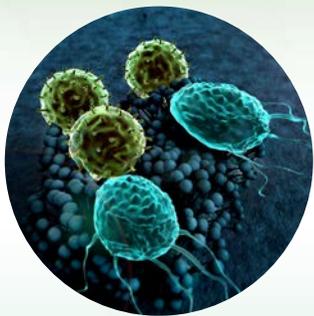
**Узнайте о современных подходах  
в лечении онкологических заболеваний!**

## Содержание

Что такое иммунотерапия и как она работает? _____	6 стр.
Что такое цитокины и как они помогают победить рак? _____	8 стр.
Цитокиноterapia — особый вид иммунотерапии _____	14 стр.
Лекарственные препараты на основе фактора некроза опухолей (ФНО-Т) и интерферона-гамма (ИФН-гамма) — инновационная терапия рака _____	14 стр.
Как действует ФНО-Т и ИФН-гамма? _____	15 стр.
Как ИФН-гамма работает в организме человека? _____	17 стр.
Каковы механизмы противоопухолевого действия ФНО-Т? _____	20 стр.
Какие есть особенности противо- опухолевого действия ФНО-Т? _____	21 стр.
Как применяют препараты цитокиноterapia? _____	23 стр.
Заключение _____	26 стр.

## Что такое иммунотерапия и как она работает?

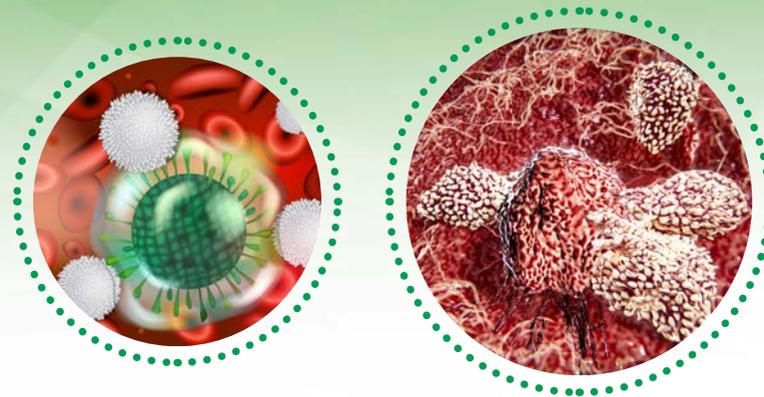
**Иммуноонкологическая терапия** — это использование лекарственных препаратов, воздействующих не на опухоль, а на иммунную систему, и помогающих организму самому бороться с раком. Роль иммунной системы заключается в защите организма от вредных внешних факторов, таких как бактерии и вирусы. Но существуют и вредные внутренние, такие как злокачественные опухоли. При встрече с чужеродным агентом (микробы, вирусы или опухолевые клетки) иммунная система предпринимает ответные меры (иммунные реакции). При возникновении опухолевых клеток в организме иммунная система пытается найти их и начать борьбу путем активации иммунного ответа.



При иммунном ответе задействуется несколько различных типов клеток, включая особый вид клеток крови (лимфоцитов), которые называются «Т-киллеры». Эти клетки предназначены для поиска и уничтожения патологических опухолевых клеток. Обычно наша иммунная система самостоятельно ищет в организме мутировавшие клетки и разрушает их, не давая им размножаться. Однако раковые клетки нашли способ обходить эту естественную защиту, что позволяет опухоли быстро расти. У опухоли есть несколько механизмов защиты. Ускользнуть от контроля иммунной системы опухолям позволяют маскирующие белки, это особые белки, которые вырабатывают опухолевые клетки, для того чтобы клетки иммунной системы не смогли распознать и уничтожить их. Одни из иммуноонкологических препаратов «снимают защиту» с опухоли и делают ее «видимой» для клеток собственной иммунной системы. Другие препараты активируют клетки иммунной системы, которые начинают бороться с опухолью, некоторые из них — препараты на основе цитокинов (фактор некроза опухолей и интерферон-гамма) — обладают собственной противоопухолевой активностью. Таким образом, восстанавливается собственный противоопухолевый иммунный ответ и оказывается прямое противоопухолевое действие. Это группа препаратов, которые работают при многих злокачественных опухолях — меланома, рак молочной железы, рак легкого, рак почки, рак шейки матки и др., в том числе и при тех, когда химиотерапия неэффективна или малоэффективна.



**Цитокины** — это белки, секретируемые различными клетками, в том числе иммунной системы, и обладающие функциями межклеточной передачи сигналов, и запуска внутриклеточных биохимических процессов через взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток.



**К известным на сегодняшний день цитокинам относят:**

- факторы некроза опухолей (ФНО);
- интерфероны (ИФН);
- интерлейкины (ИЛ);
- колониестимулирующие факторы (КСФ);
- эритропоэтин;
- трансформирующие ростовые факторы и др.

## Что такое цитокины и как они помогают победить рак?



Цитокины выполняют ведущую роль в регулировании функций клеток иммунной системы, в том числе и в активации иммунного ответа при онкологических заболеваниях.

**Цитокины** в организме активны в очень малых, пикограммовых концентрациях. Их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных стенках. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется. А определение их концентрации в крови даёт информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания.



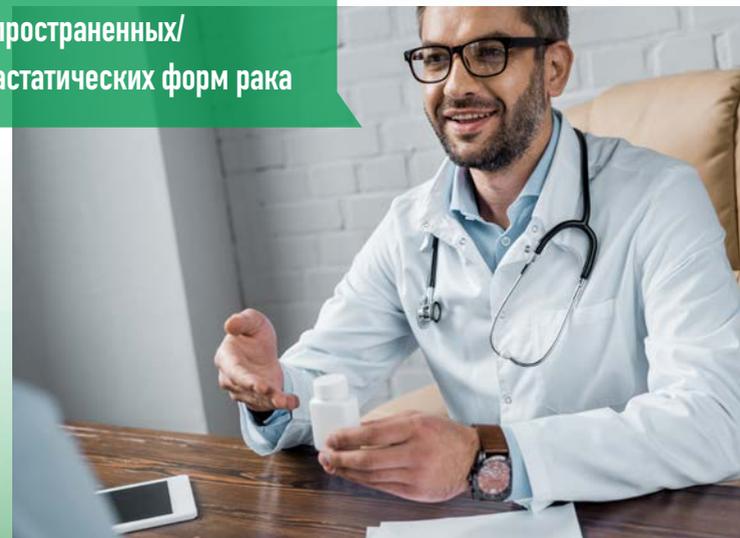
В таблице ниже представлены группы цитокинов и спектр их биологической активности.

Группы цитокинов	Наиболее характерный вид биологического действия
ИФН: ИФН-α (14 ИФНов-альфа, а в медицине используются только ИФН-α2а, -α2b и -α2с), ИФН-β, ИФН-γ, (а всего известны 21 человеческий ИФН)	Универсальное иммуномодулирующее действие на Т-, В-, М-звенья иммунной системы, на синтез и активность других цитокинов. Антивирусное, антибактериальное, противоопухолевое действие.
ИЛ: известны более 20 человеческих интерлейкинов	Передача сигналов между клетками иммунной системы, обеспечивающих их взаимодействие в иммунном ответе
РСФ: Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, ТРФ, эритропоэтин, ИЛ-3и ИЛ-11, и еще большое число факторов роста различных видов клеток	Регуляция пролиферации гематопоетических и соматических клеток организма
Хемокины: МСР-1, МСР-2, зотоксин и другие (известны более 40 хемокинов)	Регуляция хемотаксиса различных клеток иммунной системы
ФНО (фактор некроза опухолей): ФНО-α и ФНО-β (лимфотоксин)	Провоспалительные, цитостатические, апоптозные и некротические факторы для опухолевых клеток

Рекомбинантные формы лекарственных препаратов на основе цитокинов — фактора некроза опухолей и интерферона-гамма обладают иммуномодулирующим действием, т.е. также как и другие иммуноонкологические препараты активируют иммунный ответ, направленный против опухоли. Кроме опосредованного активирующего воздействия на иммунную систему, фактор некроза опухолей и интерферон-гамма, также обладают еще и прямым противоопухолевым действием. А его гибридная форма ФНО с молекулой гормона тимозина — а позволила использовать его в качестве высокоэффективного противоопухолевого лекарственного препарата. Появление гибридной формы лекарственного препарата было вызвано крайне высокой токсичностью «чистого ФНО», и для преодоления нежелательных побочных реакций к молекуле ФНО был добавлен гормон тимозин — а, что позволило сохранить высокую противоопухолевую активность ФНО и устранить его токсическое действие. В настоящее время, цитокинотерапия широко применяется для лечения рака молочной железы, меланомы кожи, рака почки, рака шейки матки и других онкологических заболеваний. В отличие от других иммуноонкологических препаратов, таргетной и химиотерапии, цитокинотерапия не сопровождается серьезными побочными реакциями, такими как тошнота, рвота, инфекции и иммуноопосредованное поражение внутренних органов. Наиболее частыми побочными проявлениями цитокинотерапии являются кожные реакции в месте введения препарата.

Высокая эффективность и хорошая переносимость цитокинотерапии делают ее предпочтительной для пациентов с распространенными или метастатическими формами рака. Данный вид лечения позволяет не только получить клинический эффект, но и сопровождается сохранением и улучшением качества жизни больного. Сохранение качества жизни пациента — это основная задача лечения распространенных/метастатических форм рака.

**Сохранение качества жизни пациента — это основная задача лечения распространенных/метастатических форм рака**



## Цитокилотерапия — особый вид иммунолтерапии

**Цитокилотерапия** является особым видом иммуноонкологической лтерапии. Цитокилотерапия обладает несколькими отличительными особенностями. Первое и самое важное — лекарственные препараты, используемые для цитокилотерапии являются производными эндогенных, т.е. вырабатываемых в организме человека противоопухолевых биологически активных веществ. Лекарственные препараты на основе эндогенных цитокинов и были получены методами генной инженерии и биотехнологии.

### **Лекарственные препараты на основе фактора некроза опухолей (ФНО-Т) и интерферона-гамма (ИФН-гамма) — инновационная терапия рака.**

Использование лекарственных препаратов на основе цитокинов — фактора некроза опухолей конъюгированного с тимозином (ФНО-Т) и интерферона-гамма (ИФН-гамма) в лечении онкологических заболеваний является эффективным методом лечения для распространенных форм рака. Проведенные клинические исследования в отношении этих лекарственных препаратов доказали их эффективность и безопасность для лечения рака молочной железы, меланомы кожи, рака шейки матки и рака почки. Их применение оправдано с позиции доказательной медицины.

## Как действует ФНО-Т и ИФН-гамма?

Терапевтический эффект ФНО-Т и ИФН-гамма складывается из нескольких направлений противоопухолевого действия. На рисунке ниже представлена схема действия комбинации лекарственных препаратов на основе цитокинов ФНО-Т и ИФН-гамма. Можно выделить ключевые «ударные» пути противоопухолевого воздействия — это индукция апоптоза (гибели) клеток опухоли под действием ФНО-Т и опосредованное действие через активацию клеток иммунной системы, которые впоследствии атакуют и уничтожают опухолевые клетки. По сути, действие ФНО-Т является строго направленным (таргетным) против опухолевых клеток и осуществляется за счет прямого противоопухолевого действия и опосредованного, посредством активации противоопухолевого иммунного ответа, который значительно усиливается под действием ИФН-гамма.

Еще одним важным эффектом цитокилотерапии является индукция противомикробного иммунного ответа, **после химиотерапии повышается риск развития инфекций** на фоне снижения числа нейтрофилов — фебрильной нейтропении, требующей применения системы лечебных и диагностических мероприятий, а также пристального внимания к больному ввиду повышенной частоты развития угрожающих жизни инфекционных осложнений.



Рисунок. Механизмы действия цитокинотерапии с ФНО-Т и ИФН-гамма.

## Как ИФН-гамма работает в организме человека?

- + Ингибирует (останавливает) репликацию вирусных РНК и ДНК в клетках.
- + Ингибирует размножение внутриклеточных патогенов (вирусов, бактерий, грибов и пр.).
- + Усиливает фагоцитарную активность макрофагов (завершенный фагоцитоз).
- + Усиливает процессинг (репертуар) антигенов, экспрессию молекул ГКГС не только I (как другие интерфероны), но и II класса и презентацию антигенов на этих молекулах.
- + Формирует, в качестве главного участника, приобретённый (адаптивный) иммунитет.
- + Усиливает активность естественных киллерных клеток.
- + Усиливает цитотоксическую активность сенсibilизированных лимфоцитов.

-  Восстанавливает нормальный фенотип (дифференцировку) трансформированных (злокачественных) клеток.
-  Увеличивает межклеточное взаимодействие (адгезию).
-  Ингибирует пролиферацию (замедляет или останавливает митотический цикл) опухолевых клеток.
-  Вызывает программируемую клеточную смерть (апоптоз) некоторых типов опухолевых клеток.
-  Ингибирует ангиогенез (образование опухолевых сосудов).
-  В целом ингибирует рост опухолей.
-  Снижает уровень липопротеинов, нормализует артериальное давление.

Клинически подтверждено, что ИФН-гамма — ведущий участник иммунологического надзора и контроля опухолевого роста: повышает экспрессию молекул I и II класса ГКГС на поверхности опухолевых клеток и увеличивает репертуар антиген-представляемых опухолевых пептидов; оказывает прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки или индуцирует в них апоптоз; подавляет опухолевый ангиогенез; повышает цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов; повышает цитотоксическую активность химиопрепаратов и других противоопухолевых цитокинов: обладает синергизмом противоопухолевого действия с ФНО.

**Таким образом, противоопухолевое действие ИФН-гамма обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия и апоптоза на опухолевые клетки, и подавления ангиогенеза.**



## Каковы механизмы противоопухолевого действия ФНО-Т?

-  Непосредственное воздействие ФНО на опухолевую клетку-мишень через специфические ФНО-рецепторы запускает апоптоз клетки (цитотоксическое действие) или арест клеточного цикла (цитостатическое действие). В случае ареста клеточного цикла клетка перестаёт делиться, становится более дифференцированной и экспрессирует ряд антигенов.
-  Активация коагуляционной системы крови и местных воспалительных реакций, обусловленных ФНО-активированными клетками эндотелия и лимфоцитами, что ведёт к геморрагическому некрозу опухолей.
-  Блокирование ангиогенеза, приводящее к уменьшению прорастания новыми сосудами быстрорастущей опухоли и повреждение сосудов опухоли (при этом нормальные, не опухолевые сосуды не повреждаются), что приводит к снижению кровоснабжения вплоть до некроза центра опухоли.
-  Воздействие клеток иммунной системы, цитотоксичность которых оказалась тесно связана с наличием молекул ФНО на их поверхности, или процесс созревания/активации этих клеток связан с ответом на ФНО.

## Какие есть особенности противоопухолевого действия ФНО-Т?

-  Не все опухолевые клетки чувствительны к цитотоксическому или цитостатическому действию ФНО-Т: устойчивые клетки сами продуцируют эндогенный ФНО и активный ядерный транскрипционный фактор NF-κB. Однако ИФН-гамма блокирует NF-κB и активирует клеточных участников апоптоза.
-  Поэтому комбинация ФНО-Т и ИФН-гамма в большинстве случаев приводит к многократно большему (синергичный или аддитивный) противоопухолевому эффекту, чем наблюдаемый с любым отдельным цитокином.
-  Клинически показано, что существует определенная корреляция между уровнем эндогенного ФНО эффективностью цитокинотерапии. Определение концентрации ФНО в крови больного может стать важным предиктором успеха в лечении, и наибольший эффект от цитокинотерапии проявится у пациентов с низким уровнем эндогенного ФНО.





На одних линиях раковых клеток отмечено дозозависимое действие ФНО, на других дозы от 1 до 1000 ЕД/мл оказывают практически одинаковое действие (всё или ничего). Поэтому не обязательно проводить лечение максимальными дозами ФНО, для терапии используется рекомендованная в инструкции по медицинскому применению доза.



ФНО-Т способен восстановить чувствительность опухолевых клеток к химиопрепаратам, а комбинация ФНО-Т со многими химиопрепаратами синергично убивает опухолевые клетки и препятствует метастазированию опухоли. При этом комбинация ФНО-Т с ИФН-гамма ещё более усиливает этот эффект.

## Как применяют препараты цитокинотерапии?

Для лечения рака молочной железы в комбинации с химиотерапией рекомендованная суточная доза ФНО-Т составляет 200 000 ЕД. Вводят препарат подкожно в день химиотерапии (за 30 минут) и в течение 4-х дней после химиотерапии 1 раз в сутки.

В качестве иммуномодулятора при меланоме в диссеминированной стадии заболевания

ФНО-Т вводится подкожно в дозе 100 000 ЕД 1 раз в день, пять раз в неделю (затем 2 дня перерыв) или в дозе 400 000 ЕД 1 раз в сутки, 3 раза в неделю (через день) в течение 2–4 недель до химиотерапии.

Возможно введение ФНО-Т подкожно в дозе 400 000 ЕД в одно или несколько мест, места проведения инъекций рекомендуется чередовать. При применении без последующей химиотерапии ФНО-Т вводится подкожно в дозе 100 000 ЕД 1 раз в день, пять раз в неделю (затем 2 дня перерыв) в течение 4 недель. При отсутствии прогрессирования болезни введение препарата может быть продолжено. Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют в 1 мл воды для инъекций.

Препарат ИФН-гамма применяют для лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, диссеминированной меланомы кожи, местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы, плоскоклеточного рака шейки матки IA2-IIВ стадии в качестве иммуномодулятора, в том числе в комбинации с химиотерапией.

Для лечения пациентов с меланомой кожи, раком молочной железы и плоскоклеточным раком шейки матки по 500 000 МЕ внутримышечно или подкожно 1 раз в сутки, ежедневно, всего 5 инъекций в течение первой недели до начала химиотерапии, далее проводится курс химиотерапии и повтор терапии ИФН-гамма в режиме по 500 000 МЕ внутримышечно, 3 раза в неделю через день в перерыве между курсами химиотерапии. Всего назначается 3–6 курсов иммуно-химиотерапии, которые следует начинать с ежедневного введения ИФН-гамма за неделю до химиотерапии. Лечение проводится под контролем показателей крови, функции почек и общего состояния пациента до прогрессирования или развития лимитирующих побочных эффектов. В случае развития тромбоцитопении (менее  $80 \times 10^3$  кл.) терапию препаратом прекращают до восстановления количества тромбоцитов (не менее  $100 \times 10^3$  кл.).

После 3-х курсов иммуно-химиотерапии в описанном режиме может быть проведен хирургический этап лечения, при невозможности выполнения операции иммунохимиотерапию продолжают до 6 курсов.

Для лечения пациентов с раком почки по 500 000 МЕ ИФН-гамма подкожно 1 раз в сутки, через день, всего 10 инъекций в течение 20 дней, далее перерыв 10–12 дней и повтор курса (всего назначается 3 курса).

Введение препарата ИФН-гамма осуществляется внутримышечно или подкожно. Содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Дозу препарата устанавливают индивидуально. Продолжительность терапии и дозы могут быть скорректированы с учетом индивидуального ответа пациента, степени выраженности патологии и переносимости препарата.

Возможно применение ФНО-Т и ИФН-гамма в комбинации, в этом случае значительно усиливается противоопухолевый эффект. Доза и схема лечения подбирается индивидуально.



**Лечение назначается и проводится только под наблюдением врача!**



**Вы можете получить консультацию  
в Клинике онкоиммунологии  
и цитокинотерапии.**

**По адресу: г. Москва, ул. Строителей,  
д. 7, корп. 1, 1-й этаж.**

**[www.oncology-xxi.ru](http://www.oncology-xxi.ru)**

