

Эффективность применения вакцины Онкофаг у больных раком почки

О.Б. Карякин, А.М. Попов
 ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

EFFICACY OF VACCINE ONCOPHAGE APPLICATION IN PATIENTS WITH RENAL CANCER

O.B. Karyakin, A.M. Popov

State Enterprise Medical Radiological Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Renal cancer is one of the most severe oncurologic diseases. In 2005, 15,733 new cases were registered in the Russian Federation. Total life expectancy of patients with advanced form of the disease is around one year unless patients respond to treatment with available late stage therapeutic agents. Therefore, delaying or preventing disease recurrence in patients with early-stage disease is critical. Oncophage was evaluated as an adjuvant treatment after nephrectomy in patients with high relapse risk in a randomized, multicenter, international Phase III study. At the moment Oncophage can be regarded as effective treatment in the adjuvant setting in the management of renal cancer patients with intermediate prognosis after radical nephrectomy.

Рак почки (РП) является одним из наиболее тяжелых онкоурологических заболеваний. В 2005 г. в РФ зарегистрировано 15 733 новых случаев этой патологии. В 1990 г. заболеваемость почечно-клеточным раком (ПКР) на 100 тыс. человек составляла 5,6 случая, а в 2005 г. это число увеличилось почти вдвое и было зарегистрировано 10,6 случая [1]. Вероятно, что одна из причин такого прироста — развитие диагностических служб. Широкое выполнение ультразвукового исследования в практическом здравоохранении позволяет диагностировать большее число новообразований почек на ранних стадиях. Тем не менее отмечено, что у тех больных, которым выполнено оперативное вмешательство по поводу локализованной опухоли, метастазы появляются в 40—50% случаев при последующем наблюдении [2—5]. Общая продолжительность жизни пациентов с распространенной формой опухоли составляет 11—13 мес [6]. В связи с этим проблема профилактики рецидива и лечения метастатической болезни представляется чрезвычайно актуальной.

Прогноз после хирургического лечения больных локализованным и местно-распространен-

ным РП в большинстве лечебных учреждений нашей страны определяется на основании стадирования согласно классификации TNM (ASmerican Joint Committee on Cancer — AJCC, 2002). Однако ее прогностическая точность, по данным Н.Л. Ким и соавт., составляет всего 73% [7]. В настоящее время предложены более точные прогностические модели, учитывающие не только анатомическое распространение болезни, но и состояние больного, морфологические характеристики опухоли (табл. 1) [8—13].

Прогностическая точность представленных моделей превышает 80% [14]. Во всех случаях для определения прогноза используется стадия заболевания (TNM), в двух из трех случаев — размер опухоли и степень ее дифференцировки (по Fuhrman), основанная на характеристике ядер клеток. Несмотря на высокую прогностическую точность этих моделей, на данном этапе нет единой общепринятой прогностической системы для больных после радикальной хирургии. Возможно, это связано с отсутствием эффективных методов профилактики рецидива заболевания. Стандартным видом лечения больных распространенным РП до недавнего вре-

Таблица 1. *Современные прогностические модели*

Характеристики	Kattan	Модель SSIGN	UISS
Гистологический вариант	Все	Светлоклеточный рак	Все
Используемые факторы	Гистологический вариант, стадия (TNM), размер опухоли, наличие симптомов	Стадия (TNM), размер опухоли, градация Fuhrman, наличие некроза в опухоли	Стадия (TNM), градация Fuhrman, статус пациента (ECOG)
Прогнозируемый критерий	Рецидив	Выживаемость	Выживаемость
Прогностическая значимость, %	82	84	80

мени являлась неспецифическая иммунотерапия. Назначение же цитокинов после радикальной нефрэктомии оказалось неоправданным. Проведенные рандомизированные исследования эффективности интерферона- α , а также высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) в адьювантных режимах не продемонстрировали преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с одним только хирургическим лечением [15–19]. Можно надеяться, что применение после радикальной нефрэктомии таргетной терапии, доказавшей свою эффективность при диссеминированном РП, позволит снизить число рецидивов заболевания [20, 21]. В настоящее время инициированы испытания (исследование ASSURE) таргетных препаратов (сунитиниб, сорафениб) в качестве адьювантов у больных РП с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. Окончательные результаты этих исследований ожидаются через 5–10 лет [22].

В последние десятилетия активно изучается использование вакцин у больных ПКР в адьювантном режиме, а также у пациентов с распространенной формой заболевания [23–27]. Одним из вариантов такого лечения является создание терапевтической вакцины на основе белков теплового шока (БТШ), в том числе БТШ-96, или Онкофаг.

БТШ экспрессируются во всех клетках организма и играют ведущую роль в активации иммунной системы при распознавании и разрушении патологических клеток и тканей. БТШ связываются со всеми белками в клетках, включая опухолевые. Следовательно, комплексы БТШ с опухолевыми белками являются уникальным антигенным отпечатком опухоли у каждого конкретного пациента. После инъекции БТШ захватываются дендритными клетками и затем презентуются системой гистосовместимости для распознавания Т-лимфоцитам (CD8+) [28, 29]. Таким образом, выделение подобных структур из опухолевой ткани позволяет получить вакцину, содержащую антигенную структуру опухолевой клетки и активатор иммунного ответа.

В США компанией «Антидженикс» создана терапевтическая вакцина Онкофаг. Изучение этого препарата в рамках II фазы клинических испытаний проводилось у больных метастатическим ПКР [30]. В исследование были включены 84 пациента. Всем больным была выполнена циторедуктивная нефрэктомия. Из опухолевой ткани готовилась аутологичная вакцина. Лечение начиналось через 4 нед после хирургического этапа и состояло из 6 инъекций препарата. В течение первого месяца вакцину вводили еженедельно, затем 1 раз в 2 нед. Больным, достигшим объективного ответа, продолжали вакцинацию каждые 2 нед, при прогресси-

ровании заболевания пациентам назначали ИЛ-2 в комбинации с вакциной. Результаты вакцинации были оценены у 60 больных, большинство из них имели благоприятный или промежуточный прогноз по критериям Motzer [31]. Через 2 мес с момента начала вакцинации ответ на лечение был зарегистрирован у 20 пациентов. У 39 больных отмечено прогрессирование заболевания, 23 из них назначена комбинация вакцина + ИЛ-2. Добавление ИЛ-2 позволило добиться частичной регрессии в 1 случае и стабилизации заболевания — у 5 пациентов. Медиана выживаемости больных после данного лечения составила 476 дней (15,6 мес). У 2 больных зафиксированы побочные эффекты, связанные с лечением, в виде болезненности и воспаления в месте инъекции. У 1 больного с метастазами в легкие и кости через 3 нед после начала лечения была зарегистрирована лейкомоидная реакция, которая привела к повышенной проницаемости капилляров с последующим развитием дыхательной и почечной недостаточности и смерти пациента. Тем не менее аккумулированный опыт применения Онкофага насчитывает более 700 пациентов с различными опухолевыми заболеваниями. В подавляющем большинстве случаев препарат имеет хорошую переносимость. Развития подобных синдромов не наблюдалось.

При минимальных побочных эффектах препарата малый опыт применения вакцины у больных метастатическим РП не позволяет судить о ее перспективах в данной группе пациентов.

Создатели вакцины инициировали рандомизированное мультицентровое исследование III фазы, целью которого являлось изучение эффективности применения Онкофага в качестве адьювантной терапии у больных с высоким риском рецидивирования после радикальной нефрэктомии [27]. Были сформированы две ветви лечения (Онкофаг против наблюдения), в каждую из которых с февраля 2001 г. по сентябрь 2004 г. входило по 409 больных. Критериями включения служил светлоклеточный РП (25% и более клеточного состава опухоли) в стадии T1b–T4aN0M0 или N1–2M0. Стратификацию больных производили по статусу активности пациента (0 против 1 по шкале ECOG), вовлечению лимфоузлов (N1/2 против N0/x), градации Fuhrman (G_{1–2} против G_{3–4}). Лечение Онкофагом начиналось в течение 8 нед после выполнения радикальной нефрэктомии. Препарат в дозе 25 мкг вводился интрадермально 1 раз в неделю в течение первого месяца, затем каждые 2 нед до прогрессирования заболевания или окончания приготовленной дозы.

По различным причинам (наличие резидуальных очагов после операции, недостаточное количе-

ство или качество вакцины, отзыв информированного согласия на участие в исследовании, потеря для наблюдения) после хирургического этапа из анализируемой группы были исключены 214 пациентов. Результаты исследования оценены у 604 (включая 172 — в РФ) больных, 300 из которых получили адьювантное лечение Онкофагом и 304 — находились под наблюдением. Сравнимые группы были сопоставимы по демографическим признакам и основным характеристикам заболевания. Запланированный согласно протоколу анализ безрецидивной выживаемости состоялся в ноябре 2005 г., средний период наблюдения составил 1,9 года. Всего было выявлено 158 случаев рецидива заболевания, из них 75 (25%) — в группе Онкофага и 83 (27,3%) — в группе наблюдения (относительный риск — ОР 0,870, $p=0,39$).

Среди больных с I—II стадией заболевания (согласно AJCC [32]) и низкой степенью дифференцировки по Fuhrman (3—4), имеющих лучший прогноз, но при этом достаточно высокий риск развития рецидива, 240 пациентов (включая 63 больных из России) были рандомизированы следующим образом: 125 — в группе, получавшей Онкофаг, и 115 — в группе наблюдения. У пациентов, получавших Онкофаг, отмечено снижение частоты рецидивов после вакцинации: 19 (15,2%) случаев против 31 (27%) соответственно (ОР 0,576, $p=0,056$). Это различие было выражено в увеличении на 42% безрецидивной выживаемости в группе больных, которым назначался Онкофаг (табл. 2).

При распределении пациентов, согласно алгоритму ECOG, по критериям прогноза (стадия заболевания, градация опухолевых клеток по Fuhrman, статус активности ECOG) на группы промежуточного — I и II стадия с высокой степенью градации (3—4) и III (T1/T2/T3a) с низкой степенью градации (1—2) — и высокого риска обнаружено достоверное уменьшение числа рецидивов при использовании Онкофага в группе больных с промежуточным прогнозом: 28 (15,2%) против 47 (26,4%), ОР 0,589, $p=0,026$. Для подтверждения выявленной закономерности было продолжено наблюдение за больными и через 17 мес выполнен повторный сбор и анализ данных. Медиана наблюдения к этому моменту составила 3 года. Резуль-

таты анализа безрецидивной выживаемости подтвердили ту же тенденцию. В группе промежуточного риска зарегистрировано 30 (16,3%) случаев рецидива заболевания среди больных, которым вводился Онкофаг, против 55 (30,9%) — оставшихся под наблюдением, ОР 0,521, $p=0,004$ (табл. 3). Это различие также было выражено в увеличении на 48% безрецидивной выживаемости больных, подвергнутых вакцинации, и удлинении безрецидивного периода на 1,7 года.

Несмотря на то, что на момент последнего анализа статистически достоверных различий в общей выживаемости получено не было, среди больных I—II стадией РП в группе Онкофага выявлено меньшее число случаев смерти пациентов: 12 (9,6%) против 16 (13,9%) соответственно. Та же позитивная тенденция зарегистрирована и у больных с промежуточным риском рецидивирования болезни: 15 (8,2%) случаев смерти в группе с использованием вакцины и 25 (14%) — без адьювантного лечения. Авторы продолжают вести наблюдение за более чем 500 больными и планируют проведение повторной оценки показателей выживаемости через 3 года.

Наиболее частыми осложнениями применения Онкофага, по данным приведенного исследования, явились эритема (49,7%), индурация (48,1%) в месте введения препарата, боль в спине (12,3%), головная боль (12,3%), слабость (10,4%). Не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов III—IV степени тяжести.

Таблица 2. Сравнение безрецидивной выживаемости больных РП с I—II стадией

Показатель	Онкофаг	Наблюдение
Число больных	125	115
Число рецидивов (%)	19 (15,2)	21 (27,0)
Безрецидивная выживаемость (25-й процентиль)	Не оценена	720
Медиана безрецидивной выживаемости	Не оценена	Не оценена
<i>Примечание.</i> ОР 0,576 (95% доверительный интервал — ДИ 0,324—1,023), $p=0,028$.		

Таблица 3. Сравнение безрецидивной выживаемости больных РП с промежуточным прогнозом

Показатель	Онкофаг	Наблюдение
Число больных	184	178
Число рецидивов (%)	30 (16,3)	55 (30,9)
Безрецидивная выживаемость (25-й процентиль)	1,524	905
Медиана безрецидивной выживаемости	Не оценена	Не оценена
<i>Примечание.</i> ОР 0,521 (95% доверительный интервал — ДИ 0,333—0,815), $p=0,004$.		

В настоящее время можно говорить об эффективности Онкофага как адъюванта у больных РП с умеренным прогнозом после радикальной нефрэктомии. В апреле 2008 г. Онкофаг был зарегистрирован Министерством здравоохранения и социального развития РФ для применения.

В настоящее время проводится подготовка клиник, медицинских центров, которые будут участвовать в клиническом использовании вакцины Онкофаг в РФ у больных РП. Коммерческое применение вакцины планируется начать в IV квартале 2008 г.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность). М., 2007.
2. Tsui K.H., Shvarts O., Smith R.B. et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090–5.
3. Pizzocaro G., Piva L., Colavita M. et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 425–31.
4. Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990; 143: 468–73.
5. Messing E.M., Manola J., Wilding G. et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1214–22.
6. Negrier S., Perol D. et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal cell carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 110(11): 2468–77.
7. Kim H.L., Seligson D., Liu X. et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5464–71.
8. Kunkle D.A., Crispen P.L., Li T., Uzzo R.G. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007; 177: 1692–6.
9. Zisman A., Pantuck A.J., Wieder J. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4559–66.
10. Shvarts O., Lam J.S., Kim H.L., Belldegrin A.S. Staging of renal cell carcinoma: current concepts. *BJU Int* 2005; 95(suppl 2): 8–13.
11. Frank I., Blute M.L., Cheville J.C. et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 2225–32.
12. Zisman A., Pantuck A.J., Dorey F. et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1649–57.
13. Kattan M.W., Reuter V., Motzer R.J. et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63–7.
14. Galfano A., Novara G., Iafrate M. et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 2008; 80(2): 113–23.
15. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 688–96.
16. MRCRC Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 14–7.
17. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 133–41.
18. Pyrhonen S., Salminen E., Ruutu M. et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine vs vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2859–67.
19. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–32.
20. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Pharm D. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–24.
22. Haas N. Update on targeted therapy adjuvant trials (ECOG/MRC). 5th International Symposium of the Kidney Cancer Association. Chicago, IL, USA; Sept 22-23, 2006.
23. Jocham D., Richter A., Homann L. et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594–9.
24. Doehn C., Richter A., Theodor R. et al. Prolongation of progression-free and overall survival following an adjuvant vaccination with Reniale in patients with non-metastatic renal cell carcinoma: secondary analysis of a multicenter phase-III trial. *Onkologie* 2006; 29(3 suppl): 58.
25. Holtl L., Zelle-Rieser C., Gander H. et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3369–76.
26. Galligioni E., Quaia M., Merlo A. et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: Five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77: 2560–6.
27. Wood C., Srivastava P., Bukowski R. et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9633): 145–54.
28. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 395–425.
29. Suto R., Srivastava P.K. A mechanism for the specific immunogenicity of heat shock protein-chaperoned peptides. *Science* 1995; 269: 1585–8.
30. Jonasch E., Wood C., Tamboli P. et al. Vaccination of renal cell carcinoma patients with autologous tumor-derived vitespen vaccine: clinical findings. *Br J Cancer* 2008; 98(8): 1336–41.
31. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530–40.
32. Joint Committee on Cancer. Kidney cancer. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC cancer staging manual*, 6th edn. New York: Springer, 2002: 323–25.

онкофаг (HSPPC-96)

25 мкг HSPPC-96 для инъекций

Доказано – предотвращает или задерживает рецидив рака

БЫТЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ

Первый и единственный препарат для адъювантной терапии пациентов с почечнопочечным раком с промежуточным риском рецидива

- У 40% пациентов с ПКР из группы промежуточного риска рецидив возникает в течение 5 лет¹
- Онкофаг снижает риск рецидива на 48%²
- Превосходные показатели безопасности³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название препарата. Онкофаг

Фармакотерапевтическая группа. противоопухолевое средство

- вакцина

Код АТХ. L01XX

Форма выпуска.

Раствор для внутривенного введения по 0,4 мл препарата в прозрачных пластиковых флаконах.

Показания к применению.

Адъювантная терапия больных почечнопочечным раком с промежуточным риском рецидивирования.

Под промежуточным риском подразумевается:

- Наличие первичной опухоли T1 или T2 с высокой (3 или 4) степенью злокачественности или pT3a с низкой (1 или 2) степенью злокачественности без метастазов в лимфатические узлы
- Отсутствие признаков остаточной опухоли и/или метастазов после хирургического вмешательства

Противопоказания.

- детский возраст (отсутствие достаточных данных)

- беременность и период кормления грудью

Способ применения и дозы.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения. Забор материала для приготовления препарата Онкофаг осуществляется исключительно в специализированных лечебных учреждениях по предварительной договоренности с производителем строго в соответствии с предоставленными рекомендациями.

Препарат вводится внутривенно в дозе 25 мкг 1 раз в неделю в течение первых 4-х недель и далее 1 раз в 2 недели в той же дозе, пока не закончится запас препарата.

Инъекцию можно вводить в одну область (0,4 мл) или в два соседних участка (по 0,2 мл в каждый) с интервалом в несколько сантиметров. Для достижения более эффективной иммунизации участки введения Онкофага необходимо ежедневно менять, захватывая переднюю область дельтовидной мышцы, медиальные паховые и подключичные области с обеих сторон. Инъекции не следует делать в участки, расположенные дистально

от лимфатических узлов, подвергшихся резекции или облучению, или в дистальные хирургическому рубцу участки.

Препарат не требует разведения.

Онкофаг поставляется во флаконе для однократного введения. Инъекцию Онкофага необходимо произвести непосредственно после прогревания флакона в руках.

Повторно не замораживать.

Побочное действие.

Ниже перечислены все нежелательные явления, наблюдавшиеся у $\geq 5\%$ больных в ходе клинических исследований Онкофага, вне зависимости от связи с препаратом. Только эритема и уплотнение в месте инъекции, а также утомляемость признаны исследователями возможно связанными с введением Онкофага.

Местные реакции: эритема, уплотнение в месте инъекции

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления

Со стороны органов пищеварения: тошнота, диарея, запор

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль

Прочие: боль в спине, повышенная утомляемость, артралгия, лихорадка, назофарингит, замедление заживления послеоперационной раны.

Передозировка.

Не описано.

Способы указания.

Онкофаг следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Онкофаг предназначен исключительно для аутологичного применения.

При работе с образцом опухоли и Онкофагом необходимо соблюдать универсальные меры предосторожности в связи с теоретической возможностью передачи инфекционных заболеваний.

Пациентам, которым предполагается проведение терапии Онкофагом, не следует назначать иммунодепрессанты. Подавление иммунитета сопровождается снижением эффективности препарата.

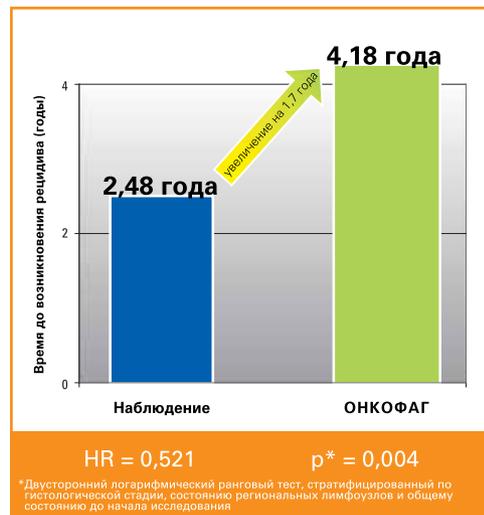
Условия хранения.

При температуре от минус 100 до минус 60 °С.

Срок годности.

1,5 года в оригинальной упаковке.

Онкофаг увеличивает безрецидивную выживаемость²



Регистрационный номер: ЛСП-002472/08 от 03.04.2008, Перед использованием ознакомьтесь с медицинской инструкцией по применению препарата. Для получения более подробной информации, пожалуйста, обращайтесь производителю препарата - компании «Антидженикс»: (Адрес: 3 Forbes Road, Lexington, MA 02421. Бесплатная телефонная линия в России: +7 (800) 700 5782 или 8 (800) 700 5782.)