



УКРАЇНА

(19) UA (11) 12183 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 17/00  
A61K 35/55

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) u200508061  
(22) 15.08.2005  
(24) 16.01.2006  
(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.  
(72) Ташієв Рахман Кулійович, Ашраф Авад Ель  
(73) Ташієв Рахман Кулійович, КИЇВСЬКА МЕДИ-  
ЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ.  
П.Л.ШУПИКА МОЗ УКРАЇНИ  
(57) 1. Спосіб лікування раку молочної залози,  
який характеризується тим, що пухлину заморо-  
жують при температурі  $(-120^{\circ}\text{C})$  -  $(-185^{\circ}\text{C})$ , після  
чого заморожену пухлину піддають хірургічному

2

видаленню, із замороженої пухлини виготовляють  
кріоаутовакцину, потім через 7-14 днів після опе-  
рації проводять курс вакцинації, що складається з  
триразового введення кріоаутовакцини з інтерва-  
лом 7 днів, наступні курси вакцинації проводять  
після закінчення першого через місяць та шість  
місяців відповідно.  
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що до-  
датково проводять курси хіміотерапії та/або про-  
меневої терапії в проміжках між курсами кріоауто-  
вакцинації.

Корисна модель відноситься до галузі меди-  
цини, зокрема, до онкології, і може бути викорис-  
тана при хірургічному та комплексному лікуванні  
раку молочної залози (РМЗ).

За останні роки у всьому світі росте захворю-  
ваність на РМЗ. Зокрема, в Україні за даними на-  
ціонального канцер-реєстру за 2003р. захворю-  
ваність на РМЗ складала 58,8 на 100тис. жіночого  
населення, смертність при РМЗ складає 16,1%.

Висока захворюваність на РМЗ та смертність  
від нього, а також невтішні прогнози навіть після  
комплексного лікування обумовлюють необхідність  
пошуку нових способів лікування, які ґрунтуються на  
сучасному уявленні закономірностей щодо приро-  
ди цього захворювання.

За останні десятиріччя в зв'язку з розвитком  
нових технологій значну актуальність в комплекс-  
ному лікуванні РМЗ набула вакцинотерапія.

Застосування при комплексному лікуванні  
(включаючи хірургічне лікування) вакцинотерапії  
сприяє відновленню протипухлинного імунітету,  
який значно пригнічується після хіміо-променевої  
терапії і навіть після хірургічної операції.

Відомий спосіб лікування передбачає введен-  
ня протипухлинної аутовакцини в складі комплекс-  
ного лікування РМЗ між курсами променевої та  
хіміотерапії [див. п. UA № 44635].

Аутовакцинотерапія після хірургічного лікуван-  
ня РМЗ відновлює пошкоджений пухлиною та при-  
гнічений внаслідок променевої та хіміотерапії імуні-

тет, а також сприяє кращій переносимості курсів  
хіміопроменевої терапії та посиленню протипух-  
линної резистентності організму.

Протипухлинна аутовакцина згідно з відомим  
способом була виготовлена шляхом обробки ау-  
тологічних пухлинних клітин (з резецированої пух-  
лини) продуктами синтезу мікроорганізму *Bac  
mesentericus* A56.

Аутовакцина, що використовується у відомому  
способі, не забезпечила достатню ефективність  
лікування, підтвердженням чого є гальмування  
пухлинного росту в межах 65-67%. Крім того, за-  
лишається високою вірогідність рецидивів та утво-  
рення мікрометастазів та метастазів.

Задачею цієї корисної моделі є вдосконалення  
способу лікування РМЗ шляхом поєднання кріохі-  
рургічних дій та прийомів вакцинотерапії, в резуль-  
таті чого підвищується ефективність лікування, в  
тому числі різко знижується ступінь виникнення  
рецидивів та утворення мікрометастазів та метас-  
тазів.

Поставлена задача вирішується тим, що в  
способі лікування РМЗ, згідно з корисною модел-  
лю, пухлину заморожують при температурі  $(-120^{\circ}\text{C})$  -  
 $(-185^{\circ}\text{C})$ , після чого заморожену пухлину піддають  
хірургічному видаленню, із замороженої пухлини  
виготовляють кріоаутовакцину у відповід-  
ності з UA. №70240, потім через 7-14 днів після  
операції проводять курс вакцинації, що складається  
з трьохразового введення кріоаутовакцини з

(13) U

(11) 12183

(19) UA

інтервалом 7 днів, наступні курси вакцинації проводять після закінчення першого через місяць та шість місяців, відповідно.

Запропонований авторами спосіб лікування РМЗ передбачає заморожування пухлини до низьких температур (-120°C) - (-185°C) з наступним видаленням ураженого органу. Застосування кріохірургічних заходів способу, що заявляється, дозволяє максимально знищити ракові клітини, мікрометастази та попередити їх дисемінацію по організму під час операції. Кріовплив створює сильний протипухлинний імунітет, який дозволяє вилікувати пухлини в початковій стадії і запобігти в післяопераційному періоді прогресуванню хвороби, яка проявляється у виникненні рецидивів і метастазів.

З видаленої замороженої пухлини виготовляють кріоаутовакцину у відповідності з UA №70240. Вакцина зберігається в ампулі у вигляді 1 мл спиртового розчину. На ампулі вказують прізвище хворої, дату виготовлення та дозу в еквівалентних клітинних одиницях. Перед введенням ампулу центрифугують протягом 10хв. при 1500об/хв., потім з ампули видаляють спирт, а осад розчиняють в 1мл фізіологічного розчину. Вакцину вводять підшкірно в області передньої поверхні передпліччя в 5 точок по 0,2мл в кожную.

Використання кріоаутовакцини у відповідності до рішення, що заявляється, забезпечує імунітет, що має адаптивну функцію (або спеціально створену та специфічну). Адаптивний імунітет характеризується пам'яттю по відношенню до конкретного пухлинного фактору (антигену) і здатністю розпізнавати саме цей фактор, як результат - формується і підтримується імунна відповідь і як наслідок - руйнуються пухлинні клітини.

Запропоноване авторами поєднання дій способу лікування РМЗ направлене на підсилення і відновлення всіх видів імунітету. Авторами встановлено, що спосіб, що заявляється, характеризується гальмуванням пухлинного росту до 85% і вище.

Особливості курсів вакцинації розраховані таким чином, щоб досягти найбільш високих показників як лікування, так і профілактики. Курс лікування кріоаутовакцинації починають через 7-14 днів після хірургічної операції, Конкретний термін залежить від стану організму, який контролюється показниками пухлинних маркерів. Через 7 днів після першого введення вакцини повторюють вакцинацію, а ще через 7 днів її завершують.

Другий курс вакцинації аналогічний першому призначають через місяць після завершення першого курсу, а кінцевий консолідуючий курс проводять через 6 місяців після другого курсу.

Перевагою способу, що заявляється, є доцільність здійснення його в проміжках між хіміотерапією і/або променевою терапією.

Показанням до застосування способу, що заявляється, є:

- всі патогенетичні форми - при I, II, III та IV стадіях РМЗ;
- місцеве поширений та дисемінований рак,
- метастатичний рак (як місцевий, так і віддалений), а також місцеві рецидиви раку;

- радіо- та хіміорезистентні пухлини;
- похилий вік з відповідними захворюваннями;
- відмова хворих від резекції та мастоектомії;
- доброякісні пухлини.

Встановлено, що протипоказань до застосування способу, що заявляється, нема. Виняток складають гострі інфекційні захворювання, при яких застосування кріоаутовакцинації не показано.

Корисна модель пояснюється прикладами конкретного виконання.

#### Приклад 1

Хвора П...В.Н., 49 років. Історія хвороби №8533. Надійшла до клініки 12.XII.2002р. з діагнозом рак правої молочної залози-Т3 2МО, стадії IIIA. Дата виписки із стаціонару 31.01.03р.

Скарги на наявність пухлини в правій молочній залозі. Супутні захворювання - ішемічна хвороба серця і збільшення щитовидної залози I ступеня. При огляді на межі верхніх та нижніх квадрантів правої молочної залози пальпується бугриста щільна пухлина з нечіткими контурами до 6 см в діаметрі. На стороні пухлини пальпується 2 метастатичних лімфовузла 1,6-2,0см в діаметрі, відносно рухливі. В лівій молочній залозі - дифузно-помірні вогнища фіброзу. Маммографія від 16.02.2002р. Висновок - рак правої молочної залози, в лівій молочній залозі - явище фіброзуючої аденози. Цитологічне дослідження №380 від 9.XII.2002р. (пункційна біопсія пухлини) - помірно-диференційована аденокарцінома.

Після уточнення діагнозу 26.XII.2002р. проведена мастектомія справа з кріовпливом на пухлину. Протокол операції №642. Під загальним наркозом після обробки операційного поля проведено кріовплив на пухлину двічі при експозиції по 15хв. із спонтанним відтаюванням. Тривалість спонтанного відтаювання 30хв. Температура замороженої тканини - 185°C, загальна площа замороженої тканини 12х12см, глибина замороженої тканини 7см.

Другим етапом операції виконана операція мастектомія за Пейті. Гемостаз. Шви на шкіру. Операційний матеріал - видалена права молочна залоза з двічі замороженою пухлиною та з лімфовузлами. З видаленої пухлинної тканини взятий матеріал для наступної кріоаутовакцинації за схемою. Хвора обстежується в динаміці з визначенням пухлинних маркерів (CA-15-3), а також проводяться спеціальні методи дослідження.

Перша кріоаутовакцинація була виконана через 10 днів після операції, 6.01.03. Друга та третя вакцинації були зроблені 13.01.03 та 20.01.03. Крім того було проведено променевою терапією в проміжку між операцією та першою вакцинацією. Наступні курси кріоаутовакцинації було проведено через місяць та шість місяців після першого курсу відповідно.

Патоморфологічне дослідження операційного матеріалу №27964-70 від 09.01.2003р. - інфільтративний дольовий рак молочної залози після поліхіміотерапії, одержаної до операції, метастази рака в лімфовузлах.

Післяопераційний перебіг гладкий.

При наступному динамічному обстеженні ознак метастазів та рецидивів не виявлено.

## Приклад 2

Хвора Л., 60 років. Історія хвороби №2300. Надійшла до клініки 1.04.2003р. Дата виписки - 27.05.03р. Діагноз - рак лівої молочної залози Т3 2МО стадія IIIA. Супутні захворювання - хронічна ішемічна хвороба серця, варикозне розширення вен нижньої кінцівки. Скарги при надходженні - наявність пухлини в лівій молочній залозі. Хвора сама виявила пухлину в січні 2003р., при огляді - в верхньому зовнішньому квадранті лівої молочної залози пальпується щільна бугриста пухлина 6х7см в діаметрі, шкіра над пухлиною втягнута. В лівій підпаховій області пальпується група збільшених лімфовузлів до 3см в діаметрі.

Маммографія - 31.03.2003р. Висновок - рак лівої молочної залози. В правій молочній залозі - явище неявно вираженого фіброаденоматозу. Пункційна біопсія пухлини № 1805-03 від 31.03.2003р. - елементи помірно диференційованого залозистого раку.

Клініко-біохімічне дослідження легенів від 31.03.2003р. - явища пневмофібриоматозу, УЗД печінки від 31.03.2003р. - калькульозний холецистит.

Протокол операцій від 07.04.2003р. №138. під загальним наркозом після обробки операційного поля виконана операція мастактомія за Пейті з кровопливом на пухлини. Пухлина 4х5см. Розмір замороженої тканини 8х6см. Температура замороженої тканини - 120°С при експозиції по 10 хвилин (двічі). Час спонтанного відтаювання 30 хви-

лин. З видаленого операційного матеріалу взятий матеріал для виготовлення кріоаутовакцинації.

Патоморфологічне дослідження видаленого препарату №9742-46/03 від 14.04.2003р. - інфільтруюча карцинома, метастази раку в лімфовузлах. В післяопераційному періоді проведена променева терапія з 23.04.2003р. по 27.04.2003р. З 15.04.2003р. Курс аутовакцинації за схемою.: 15.04.03, 22.04.03 та 29.05.03. В післяопераційному періоді ускладнень, пов'язаних з кріохірургією і наступною кріоаутовакцинацією, не було. Наступні курси кріоаутовакцинації було проведено через місяць та шість місяців після першого курсу відповідно. Пацієнтці періодично проводився огляд і спеціальні методи дослідження. Ознак метастазів і рецидивів не спостерігалось.

У відповідності зі способом, що заявляється, було проведено лікування 300 хворих з РМЗ, причому специфічних ускладнень, пов'язаних з кріодеструкцією пухлини, не спостерігалось. Післяопераційний перебіг гладкий.

Таким чином наведені вище дані свідчать про підвищення ефективності лікування РМЗ, обумовленої зниженням можливих рецидивів та зниженням вірогідності виникнення мікрометастазів та метастазів.

Впроваджений в клінічну практику спосіб, що заявляється, дозволяє збільшити кількість радикальних органозберігаючих операцій, суттєво покращити прогноз, збільшити тривалість і якість життя хворих РМЗ.