



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **19649** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
A61K 35/26МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ**

1

2

(21) u200608162

(22) 20.07.2006

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Процик Володимир Семенович, Гріневич Юрій Якимович, Трембач Олександр Михайлович, Фільчаков Феодосій Вікторович, Коробко Євгеній Володимирович, Остапенко Олександр Миколайович, Гарбар Людмила Іванівна

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини, що включає неоад'ювантну хіміотерапію, променеви терапію, радикальне видалення пухлини та ад'ювантне лікування, який відрізняється тим, що на 10 добу після операції проводять адоптивну біотерапію активованими лімфоїдними клітинами на фоні супровідної терапії (тималін, лаферон).

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема, до онкології, і може бути використаною при лікуванні хворих на плоскоклітинний рак слизової оболонки ротової порожнини.

Основним методом лікування хворих на рак ротової порожнини є комплексний, який включає променеви терапію, хіміотерапію та хірургічне втручання в різних комбінаціях [1].

Широко застосовується як неоад'ювантна, так і ад'ювантна системна поліхіміотерапія з використанням таких препаратів як цисплатин, карбоплатин, 5-фторурацил, блеомицин, а також препаратів третьої лінії - групи таксанів (паклітаксел, доцетаксел) [2].

Найбільш відомий класичний варіант поліхіміотерапії включає внутрішньовенне введення цисплатини 100мг/м<sup>2</sup>, або карбоплатини 450мг/м<sup>2</sup>, - в 1 день та 5-фторурацила 1000мг/м<sup>2</sup> - з 1 по 5 дні. Для підвищення ефективності лікування ця схема доповнюється внутрішньовенною інфузією препарату групи таксанів - доцетаксел 80мг/м<sup>2</sup> або паклітаксел 150мг/м<sup>2</sup> [3]. В залежності від розповсюдженості процесу та прогностичних чинників через кожні 3 тижні проводяться 4-6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії.

Однак використання цих методів суттєво не покращує результати лікування, так як рецидиви та метастази раку слизової оболонки ротової порожнини виникають у кожного другого хворого.

Крім того, при даних режимах та способах введення хіміопрепаратів відмічають наступні недоліки: лейкопенія, явища диспепсії (нудота, блювота), пригнічення імунної системи зі зниженням абсолютної кількості та функціональної активності лімфоцитів.

Прототипом запропонованого способу є спосіб лікування хворих місцево-поширеними формами рака [Заявка №94041236, RU, МПК A61K31/505. Способ лечения больных местнораспространенными формами рака /Московский областной н/и клинический институт. - 3. №94041236. Заяв. 14.11.94. Оpubл. 20.09.96.] в якому лікування хворих на рак ротової порожнини проводиться в 2 етапи. Перший етап включає хіміопроменеви терапію. Внутрішньовенно вводять 5-фторурацил і препарати платини в дозі 90-100мг. Опромінення проводиться в режимі мультифракціонування по 1,2-1,8Гр два рази на день через 4-6 годин до сумарної вогнищевої дози 30-35Гр. Після двохтижневої перерви проводять радикальну операцію.

Позитивним в прототипі є те, що в передопераційному періоді збільшується резорбція пухлини, що дає можливість частину хворих перевести з неоперабельного в операбельний стан.

Суттєвим недоліком прототипу є розвиток рецидивів і метастазів протягом першого року спостереження.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини шляхом використання адоптивної імунотерапії, що дасть можливість покращати віддалені результати комбінованого лікування за рахунок профілактики рецидивів та метастазів.

Поставлена задача вирішувалась таким чином.

Для індукції специфічної по відношенню до аутологічної пухлини цитотоксичної активності лімфоцитів використана модель, в якій набуття цито-

(13) **U**(11) **19649**(19) **UA**

токсичності клітинами відбувається *in vivo* в результаті росту пухлини з наступною стимуляцією лімфоцитів живими аутологічними пухлинними клітинами в присутності низьких концентрацій рекомбінантного інтерлейкіна-2 в системі *in vitro*.

Хворим в неоад'ювантному режимі проводиться індукційна поліхіміотерапія та дистанційна променева терапія. Через 3-4 тижня після завершення хіміопроменевого лікування виконується хірургічне втручання.

За 48 годин до операції вводиться лаферон в дозі  $1 \times 10^6$  МО внутрішньом'язово для ініціації активності ефекторних клітин імунної системи ендогенними факторами, які продукуються Т-лімфоцитами після введення лаферону.

Під час операції проводиться забір тканин первинної пухлини та лімфатичних вузлів для генерації активованих лімфоїдних клітин.

З першого дня після операції з метою імунокорекції хворим на рак ротової порожнини вводиться тималін по 1мл щоденно внутрішньом'язово (загальна доза - 7мл) та лаферон (по  $1 \times 10^6$  МО внутрішньом'язово, 3 ін'єкції з інтервалом 48 годин).

На 10 добу від початку лікування хворим внутрішньовенно крапельно вводять індуковані *in vitro* протипухлинною цитотоксичною активністю аутологічні лімфоцити на розчині Рінгера та внутрішньом'язово  $0,5 \times 10^6$  МО ронколейкін.

В наступні чотири дні щоденно вводиться внутрішньом'язово ронколейкін в дозі  $1 \times 10^6$  МО.

Адоптивна імунотерапія, яка проводиться таким чином, не ускладнює перебіг післяопераційного періоду та добре переноситься хворими.

Переконливим доказом ефективності застосування запропонованого способу лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини є витяги з історій хвороб 2 хворих.

I. Хвора Ш-к, 1982 року народження. Історія хвороби №964. Поступила в відділення пухлин голови та шиї 02.02.05р. з діагнозом: рак язика з проростанням у нижню щелепу ( $T_4N_1M_0$ ). 08.02.05р. за 48 годин до операції внутрішньом'язово введено лаферон в дозі  $1 \times 10^6$  МО. 10.02.05р. виконана операція: резекція язика з фрагментом нижньої щелепи та фасціально-футлярна шийна лімфаденектомія. Під час операції проводився забір тканин первинної пухлини та лімфатичних вузлів для генерації активованих лімфоїдних клітин.

З метою імунокорекції хворій з першого дня після операції вводили тималін по 1мл щоденно внутрішньом'язово протягом 7 днів та лаферон по  $1 \times 10^6$  МО внутрішньом'язово, 3 ін'єкції з інтервалом 48 годин.

На 10 добу від початку лікування хворій внутрішньовенно крапельно ввели на розчині Рінгера аутологічні лімфоцити, індуковані *in vitro* протипухлинною цитотоксичною активністю, та внутрішньом'язово -  $0,5 \times 10^6$  МО ронколейкін.

В наступні чотири дні, в якості терапії супроводу, щоденно вводили внутрішньом'язово ронко-

лейкін по  $1 \times 10^6$  МО.

Під час та після проведеного лікування ускладнень не відмічалось. Хвора спостерігається протягом одного року і 3 місяців без ознак рецидиву та метастазування захворювання.

II. Хвора К-о, 1961 року народження. Історія хвороби №762. Поступила в відділення пухлин голови та шиї 21.01.05р. з діагнозом: рак язика ( $T_3N_0M_0$ ). 30.0.05р. за 48 годин до операції внутрішньом'язово введено лаферон в дозі  $1 \times 10^6$  МО. 01.02.05р. виконана операція: розширена резекція язика, дна порожнини рота та фасціально-футлярна шийна лімфаденектомія. Під час операції проводився забір тканин первинної пухлини та лімфатичних вузлів для генерації активованих лімфоїдних клітин.

З метою імунокорекції хворій з першого дня після операції вводили тималін по 1мл щоденно внутрішньом'язово протягом 7 днів та лаферон у дозі  $1 \times 10^6$  МО внутрішньом'язово, 3 ін'єкції з інтервалом 48 годин.

На 10 добу від початку лікування хворій внутрішньовенно крапельно ввели на розчині Рінгера аутологічні лімфоцити, індуковані *in vitro* протипухлинною цитотоксичною активністю, та внутрішньом'язово -  $0,5 \times 10^6$  МО ронколейкін.

В наступні чотири дні, в якості терапії супроводу, щоденно вводили внутрішньом'язово ронколейкін у дозі  $1 \times 10^6$  МО.

Під час та після проведеного лікування ускладнень не відмічалось. Хвора спостерігається протягом одного року і 3 місяців без ознак рецидиву та метастазування захворювання.

За заявленою методикою проліковано 8 хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини. В усіх випадках спостерігалось покращання результатів лікування за рахунок підвищення протипухлинної резистентності, що дало можливість провести комплексне протипухлинне лікування хворих на рак слизової оболонки ротової порожнини в повному обсязі. За час спостереження даних, що свідчили про прогресування або рецидивування захворювання, не виявлено.

Джерела інформації:

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи //М.: ДЕ-ЮРЕ, 1996. - 479с.

2. Справочник по онкологии //Под. ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова - К.: "Здоров'я", 2000. - С. 230-263.

3. Соловьев М.М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) //Практическая онкология. - 2003. - Т.4, №1.-С. 31-37.

4. Заявка №94041236, RU, МПК А 61 К 31/505. Способ лечения больных местнораспространенными формами рака /Московский областной н/и клинический институт. - З. №94041236. Заяв. 14.11.94. Опубл. 20.09.96. (прототип).