



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44635 (13) A

(51) B A61K39/00, A61N5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВІДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ІМУНОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2001064320

(22) 21 08 2001

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Яремчук Олександр Якович, Потебня Григорій  
Платонович, Чешук Валерій Євгенович, Зайчук  
Віталій Володимирович, Лісовенко Галина Степа-  
нівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ /НМУ/(57) Спосіб імунотерапії раку молочної залози  
шляхом введення протипухлинної аутовакцини,  
який відрізняється тим, що на фоні комплексного  
лікування вводять протипухлинну аутовакцину між  
курсами хіміопроменевої терапії

Винахід відноситься до медицини, а саме до онкології, і може бути використаний на етапі комплексного лікування раку молочної залози (РМЗ).

Захворюваність на рак молочної залози за останні роки постійно зростає, і за даними національного канцер-реєстру в 1999 році становила в Києві - 72 на 100 тисяч жіночого населення. В середньому по Україні захворюваність становить 56 на 100 тис жіночого населення, а смертність від раку молочної залози залишається на рівні 15-20 на 100 тисяч населення, а в деяких регіонах навіть перевищує цей рівень [1]. Особливістю комплексної терапії РМЗ є застосування поряд з хірургічним лікуванням, променевої терапії, хіміо- та гормонотерапії з метою профілактики розвитку рецидивів та метастазів. Проте, не зважаючи на значний прогрес, досягнутий в лікуванні раку молочної залози за останні 10-15 років, проблема профілактики рецидивів після хірургічного лікування раку молочної залози залишається актуальною. За даними літератури, час появи рецидиву після проведеного оперативного лікування становить в середньому від 30 тижнів до 74 місяців [2,3]. А частота розвитку рецидивів становить від 3,9% до 10% в перші 5 років, досягаючи до 25% через 10 років по операції [4]. За останні десятиріччя, в зв'язку з розвитком нових технологій, велику актуальність при лікуванні РМЗ набула імунотерапія, особливо вакцинотерапія. На даний час існує достатня кількість експериментальних та клінічних даних про ефективність профілактики рецидивів та метастазів пухлин, що проводились за допомогою протипухлинної аутовакцини (ПАВ). Актуальність застосування вакцинотерапії в комплексному лікуванні раку молочної залози ще можна пояснити пробле-

мою резистентності окремих видів пухлин до хіміо-променевої та гормонотерапії. Застосування додатково вакцинотерапії, як альтернативного методу, сприяє відновленню протипухлинного імунітету, який значно пригнічується після хіміо-променевої терапії, і навіть після операції.

Теоретично та практично обґрунтовано використання протипухлинної аутовакцини в клінічній практиці [5], та довело свою ефективність в лікуванні розповсюдженого колоректального раку [6].

Доказано, що не впливаючи на тривалість життя, розвиток рецидиву є сильною психоемоційною травмою для хворої. Крім того, лікування рецидиву раку молочної залози вимагає значних матеріальних витрат [7].

Для профілактики рецидивів запропоновано проведення променевої та хіміотерапії в передопераційний та післяопераційний період [4,8,9].

Призначення променевої терапії (за різними режимами), дозволило досягти зниження частоти рецидивів на 10-28% [4,8]. В той же час, дані датських та канадських дослідників вказують на збільшення кількості "первинних" віддалених метастазів у хворих, що пройшли променеву терапію. А вчені Оксфордського університету наголошують на 25% збільшенні щорічної смертності від серцево-судинної патології після проведення променевої терапії в лікуванні раку молочної залози [4].

Аналогом даного способу є жива вакцина проти пухлинних захворювань [10], яка вміщує 3 додаткових гени, виділених методом генної інженерії та ген, який кодує клітинний білок з імуномодруючою активністю. Виготовлена вакцина має імуностимулюючу активність та синергійний протипухлинний ефект. При цьому вводять як вакцину

(13) A

(11) 44635

(19) UA

здатні до проліферації пухлинні клітини. Недоліком даного способу є по-перше – не специфічність та не індивідуальність проведення вакцинації, по-друге – вводяться живі, здатні до проліферації пухлинні клітини, по-третє – недотримання загально визнаних схем лікування онкологічних хворих.

Прототипом даного способу є спосіб імунотерапії онкологічних хворих після радикальної операції [11]. Спосіб специфічної імунотерапії онкологічних хворих після радикальної операції виконується шляхом введення продуктів синтезу мікроорганізму *Bac mesentericus* АБ – 56 аутологічних пухлинних клітин (з резецированої пухлини). Проводять 3-5 разову імунізацію з інтервалом 3-7 днів з наступною реімунізацією через 3-6 місяців. Даний спосіб не дозволяє дотримуватися загально визнаних схем хіміопроменевого лікування онкологічних хворих.

Задачею заявленого винаходу є зменшення кількості рецидивів під час комплексного лікування раку молочної залози шляхом застосування протипухлинної аутовакцини між курсами хіміотерапії та опромінення хворої.

Результат полягає в продовженні тривалості життя хворих порівняно з контрольною групою хворих, у яких застосовували стандартні схеми комплексного лікування. Спосіб патогенетичне обґрунтований, оскільки отримані клінічні дані щодо ефективного застосування протипухлинної аутовакцини при комплексному ліванні колоректального раку.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі який включає застосування протипухлинної аутовакцини в лікуванні онкологічних хворих, відповідно до винаходу протипухлинну аутовакцину вводять в складі комплексного лікування раку молочної залози між курсами променевої та хіміотерапії.

Аутовакциноterapia після хірургічного лікування раку молочної залози відновлює пошкоджений пухлиною, пригнічений внаслідок хіміотерапії та променевої терапії імунітет, а також сприяє кращій переносимості курсів хіміопроменевої терапії та посиленню протипухлинної резистентності організму.

Спосіб виконується таким чином: імунізацію, шляхом підшкірного введення ПАВ в декілька місць міжлопаткової ділянки, починали через 7 днів після першого курсу ад'ювантної хіміотерапії в кількості 3-х разів з інтервалом 7 днів і продовжували на курсах променевої терапії, ревакцинацію проводили через 1 та 3 місяці. Протипухлинну аутовакцину (ПАВ) виготовляють шляхом обробки аутологічних пухлинних клітин (з резецированої пухлини) продуктами синтезу мікроорганізму *Bac mesentericus* АБ-56. ПАВ готували *ex tempore*, для чого 3-5г подрібненої пухлинної тканини промивали в 100мл стерильного фізіологічного розчину (рН 7,2), в якому знаходилось 80мг гентаміцину. Суміш, що утворилася, обробляли з допомогою 10мл фільтрату культуральної рідини *Bac mesentericus* АБ-56 при температурі 37°C протягом 2 годин при періодичному струшуванні. В якості

ПАВ використовували супернатант, який отримали після центрифугування обробленої фільтратом культуральної рідини *Bac mesentericus* АБ-56 пухлинної тканини при 500об/хв протягом 5 хвилин. Всі етапи приготування ПАВ проводили в стерильних умовах, в кінці стерильність препарату перевіряли шляхом посіву на м'ясо - лептонний бульйон.

З метою вивчення результатів лікування протипухлинною аутовакциною проаналізовано 35 хворих з II А (T2N0M0) та II Б (T2N1M0) стадіями. Контрольна група в кількості 74 була однаковою за віком, стадіями захворювання та видами оперативних втручань. Після проведеного спостереження протягом 3-х років смертність у контрольній групі становила 19%, тоді як у досліджуваній групі 5%. Розвиток рецидивів та метастазів відмічався у 35% хворих проти 10%.

#### Література

1 Федоренко З.П., Бондар С.В., Войкшнар С.Б., Злоякісні новоутворення в Україні в 1993-1995 pp //національний канцер реєстр України – К, 1996 – 103 с

2 Demicheli R., Terenziani ML, Bonadonna G. Estimate of tumor growth time for breast cancer local recurrences: rapid growth after wake-up? // Breast cancer Res Treat, 51(2) 133-137 1998

3 Gage I., Schnitt S.J., Recht A. et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer // J Clin Oncol, 16(2) 480-486, 1998

4 Семиглазов В.Ф. Роль лучевой терапии в лечении ранних стадий рака молочной железы. Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции. 29 ноября – 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург

5 Чехун В.Ф. Перспективы создания противоопухолевых вакцин //Онкология, 4,1999 г //

6 Колесник Е.А., Потебня Г.П., Кикоть В.А., Лисовенко Г.С., Семерников В.А. Противоопухолевая аутовакцина в лечении больных с распространенным колоректальным раком //Онкология, 2,1999 г //

7 Vanlemmens L., Berceiz C., Selke B., Bonnetterre M.E., Lebrun T. Advanced breast cancer: an evaluation of the cost of recurrence //Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol, 16 A686 1997

8 Fodor J., Toth J., Major T., Polgar C., Nemeth G. incidence & time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44(2) 281-287, 1999

9 Kamby C., Sengelov L. Survival & pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer // Clin Oncol (R Coll Radiol), 11(3) 156-163, 1999

10 Живая вакцина против опухолевых заболеваний. Патент № DE 4431401A1 Германия МКИ<sup>6</sup> 6A61K39/00 – Изобретения стран мира. Вып 8 № 20 1998

11 Потебня Г.П., Загадарчук Н.Л., Стенко В.К., Кикоть В.О. Спосіб специфічної імунотерапії онкологічних хворих після радикальної операції //Патент № 10555 Україна МКИ А61К35 74. Опубл. Промислова власність №6, 1999

