



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 10555 (13) C1

(51)6 A 61 K 35/74, A 61 K 39/07

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ ОПЕРАЦІЇ

1

(21) 93005385

(22) 05.08.93

(24) 11.10.99

(46) 11.10.99. Бюл. № 6

(56) Hoover H.G., Braudhorst J.S., Peters Z.C. et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer - 6,5 years median followup of a phase-III prospectively randomized trial. - J. Clin. Oncol., 1993, 11, p. 390-399.

(72) Потебня Григорій Платонович, Загадарчук Надія Леонідівна, Ситенко Валентина Казимирівна, Кикоть Володимир Онуфрієвич

(73) Потебня Григорій Платонович, Загадарчук Надія Леонідівна, Ситенко Валентина Казимирівна, Кикоть Володимир Онуфрієвич

2

(57) 1. Спосіб специфічної імунотерапії онкологічних хворих після радикальної операції шляхом введення продукту обробки аутологічних пухлинних клітин після радикального вилучення пухлини, який відрізняється тим, що як продукт обробки аутологічних пухлинних клітин використовують аутовакцину, отриману шляхом обробки цих клітин продуктами синтезу *Vac. mesentericus* АБ-56, якою проводять 3-5 разову імунізацію з інтервалом 3-7 днів з наступною реімунізацією через 3-6 місяців.

2. Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що аутовакцину вводять підшкірно в дозі від 3 до 7 мл по наростаючій.

Винахід відноситься до галузі медицини і може використовуватися для імунотерапії радикально оперованих онкологічних хворих.

Основним і найбільш ефективним методом лікування пухлин вважається хірургічне втручання. Але при використанні тільки цього методу часто не досягається повного вилікування хворих, оскільки воно не завжди забезпечує попередження метастазів чи рецидивів blastom. Тому в цілях профілактики подальшого розвитку процесу застосовуються різні види опромінення або хіміотерапевтичні засоби. Однак застосування їх теж не у всіх випадках ефек-

тивне. Це викликало необхідність інтенсивних досліджень імунології пухлин, що базуються на існуванні антигенних відмінностей у злоякісних і нормальних клітин.

Найближчим аналогом є спосіб післяопераційної специфічної імунотерапії онкологічних хворих, в якому для приготування вакцин використовувалася резекційний матеріал з пухлин товстої і прямої кишок. Суспензії пухлинних клітин готувалися шляхом обробки тканини колагеназою та ДНК-азою і зберігалися в атмосфері рідкого азоту, в суміші з альбуміном. Перед введенням клітини опромінювалися γ -променями інтенсивністю 20000 рад і в кількості

(19) UA (11) 10555 (13) C1

10⁷ змішувалися з аналогічною кількістю ВЦЖ штаму TNse, після чого вводилися підшкірно в область лопаток один раз на тиждень з 2-ма повтореннями курсу, на 3-й тиждень вакцинація проводилася 10⁷ клітин без ВЦЖ.

Було встановлено, що показник середньої тривалості життя хворих на рак прямої кишки після імунотерапії дорівнював 20–24 місяці у 45% хворих, причому після 9 міс різниці між дослідною і контрольною групами не спостерігалось.

В основу винаходу покладено задачу створити такий спосіб імунотерапії онкологічних хворих, який дозволив би стимулювати протипухлинну резистентність організму та попереджати розвиток рецидивів та метастазів і таким чином підвищити ефективність імунотерапії.

Суть запропонованого способу специфічної імунотерапії полягає в тому, що через 5–7 днів після радикального вилучення пухлини, хворим проводять 3–5 разову імунізацію аутовакциною, отриманою на основі продуктів мікробного синтезу *Vac. mesentericus* АБ–56, з інтервалом 3–7 днів підшкірно в дозі від 3 до 7 мл по наростаючій з наступною ревакцинацією через 3–6 міс.

Для вирішення завдання особливе значення має специфічна протипухлинна вакцина, розроблена на основі продуктів мікробного синтезу культури *Vac. mesentericus* АБ–56, яка підсилює протипухлинну резистентність організму при її профілактичному застосуванні за рахунок активації клітинної і гуморальної системи імунітету. Найбільшу ефективність дає використання цієї вакцини за запропонованою схемою введення для попередження рецидивів і метастазів у радикально оперованих онкологічних хворих, оскільки імунна система організму здатна елімінувати тільки невелику кількість пухлинних клітин, а такі умови існують лише на ранніх стадіях ракового процесу, або ж створюються шляхом оперативного вилучення первинної пухлини. Клінічне випробування проводили в клініці Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології МОЗ України.

Запропонований спосіб був апробований у 51 хворого на рак прямої кишки III ст. Також була проведена імунотерапія і при іншій локалізації – рак молочної залози. Суть способу підтверджують приклади (1–6) і таблиця.

П р и к л а д 1. Хвора Хо-ва Л.П., 53 роки, і/хв. № 4307. Діагноз: рак прямої кишки (III ст., III кл.гр.), дата операції –

27.10.82 р (БАР). Після радикальної операції через 7 днів хворій провели імунотерапію протипухлинною вакциною, яку вводили підшкірно 4 рази по наростаючій в дозах (3 мл, 4 мл, 5 мл, 6 мл). Ревакцинацію провели через 6 міс після останньої імунізації в дозі 7 мл. Після введення аутовакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції, не відмічено інфільтратів, покращився загальний стан хворої. Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці: після операції та після II і IV імунізації перед випискою з стаціонару. Також робили загальний аналіз крові. По кількості Т і В-лімфоцитів судили про стан клітинного фактору імунологічної резистентності організму. Початкова кількість Т-клітин була значно знижена – 30%, але уже після II введення кількість їх зросла до 45% і після IV імунізації прийшла до норми – 55%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 15%, після імунотерапії число їх зростало, так після II імунізації кількість їх становила 20%, а після IV прийшла до норми і дорівнювала 30%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 98 од., але в процесі імунотерапії спостерігалась тенденція до їх зниження, так після II імунізації кількість їх дорівнювала 60 од., а після IV – 52 од. Загальний аналіз крові показав, що Нв був значно зниженим – 80 г/л, а РОЕ було високим – 35. В процесі імунотерапії ці показники приходили до норми, і уже після II імунізації Нв становив 100 г/л, а РОЕ – 7. Хвора почуває себе добре і прожила вже більше 11 років після операції.

П р и к л а д 2. Хворий Ве-ко А.Я., 50 років, і/хв. № 2952. Діагноз: рак прямої кишки (III ст., III кл.гр.). Операція (БАР) проведена 3.7.84 р. Через 6 днів після операції проведено імунотерапію протипухлинною аутовакциною, яку вводили підшкірно 4 рази по наростаючій в дозах (3 мл, 4 мл, 5 мл, 6 мл). Ревакцинацію провели через 6 міс після останньої імунізації в дозі 7 мл. Після введення вакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції, не відмічено інфільтратів, покращився загальний стан хворого. Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці: після операції та після II і IV імунізації перед випискою із стаціонару. Також робили загальний аналіз крові. По кількості Т і В-лімфоцитів судили про стан клітинного фактору імунологічної резистентності організму. Початкова кількість Т-клітин була значно знижена – 33%, але

уже після II введення кількість їх зростала до 40% і після IV імунізації прийшла до норми – 50%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 17%, після імунотерапії число їх зростало, так після II імунізації кількість їх становила 20%, а після IV прийшла до норми і дорівнювала 29%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 105 од., але в процесі імунотерапії спостерігалась тенденція до їх зниження, так після II імунізації кількість їх дорівнювала 58 од., а після IV – 50 од. Загальний аналіз крові показав, що Нв був значно зниженим – 85 г/л, а РОЕ було високим – 37. В процесі імунотерапії ці показники крові приходили до норми. І вже після II імунізації Нв становив 100 г/л, а РОЕ – 6. Самопочуття хворого добре, прожив 9 років після операції.

П р и к л а д 3. Хвора Ор-щук Л.Ф., 46 років, і/хв. № 2110. Діагноз: рак молочної залози (III ст., III кл.гр.) Дата операції: 20.X.82 р. Через 5 днів після операції провели імунотерапію аутовакциною, яку вводили підшкірно 3 рази по наростаючій в дозах (3 мл, 4 мл, 5 мл). Ревакцинацію провели через 3 місяці після останньої імунізації в дозі 6 мл. Після введення вакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції, не відмічено інфільтратів, покращився загальний стан хворої. Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці: після операції та після II і III імунізації перед випискою із стаціонару, робили загальний аналіз крові. По кількості Т і В-лімфоцитів судили про стан клітинного фактору імунологічної резистентності організму. Початкова кількість Т-клітин була значно знижена – 29%, але уже після II введення кількість їх зросла до 42%, а після III імунізації прийшла до норми – 57%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 14%, після імунотерапії число їх зростало, так після II імунізації кількість їх становила 19%, а після III прийшла до норми і дорівнювала 31%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 100 од., але в процесі імунотерапії спостерігалась тенденція до їх зниження, так після II імунізації кількість їх дорівнювала 65 од., а після III – 54 од. Загальний аналіз крові показав, що Нв був значно зниженим – 88 г/л, а РОЕ було високим – 44. В процесі імунотерапії ці показники крові приходили до норми. І вже після III імунізації Нв становив 120 г/л, а РОЕ – 8. Самопочуття хворої добре, живе 13 років

після операції.

П р и к л а д 4. Хворий Гад-ий К.С., 62 роки, і/хв. № 3386. Діагноз: рак прямої кишки (III ст., III кл.гр.). Дата операції 26.08.82 р. (БАР). Через 5 днів після радикальної операції хворому провели імунотерапію аутовакциною підшкірно 3 рази по наростаючій в дозах (2 мл, 3 мл, 4 мл). Ревакцинацію не проводили. Після введення аутовакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції.

Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці; а також робили загальний аналіз крові. Початкова кількість Т-клітин була значно знижена – 31%, але після II введення кількість їх зросла до 40%, а після III імунізації – до 47%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 16%, після імунотерапії число їх зростало, так після II імунізації кількість їх становила 19%, а після III – 24%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 96 од., але в процесі аутоімунотерапії спостерігалась тенденція до їх зниження, так після другої імунізації кількість їх дорівнювала 70 од., а після III – 60 од. Загальний аналіз крові показав, що Нв був зниженим – 89 г/л, а РОЕ було високим – 34. В процесі аутоімунотерапії ці показники покращились, але не в значній мірі. Так після III імунізації Нв становив 95 г/л, а РОЕ – 15. Хворий прожив після операції 3 роки, 3 місяці.

П р и к л а д 5. Хворий Си-ков Б.В., 57 років, і/хв. № 1470. Діагноз: рак прямої кишки (III ст., III кл.гр.). Дата операції – 20.04.82 р. (БАР). Через 8 днів після радикальної операції хворому провели аутоімунотерапію підшкірно 3 рази по наростаючій в дозах (2 мл, 3 мл, 4 мл). Ревакцинацію не проводили. Після введення аутовакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції.

Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці, а також робили загальний аналіз крові. Початкова кількість Т-клітин була знижена – 32%, після II введення вакцини кількість їх зросла до 41%, а після III імунізації – до 45%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 15%, після імунотерапії число їх в незначній мірі зросло, так після II імунізації кількість їх становила 17%, а після III – 20%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 99 од., в процесі аутоімунотерапії спостерігалось їх зниження, так після II імунізації кількість їх дорівнювала 80 од., а після III – 75 од. Нв був

зниженим – 86 г/л, а РОЕ було високим – 35. В процесі імунотерапії ці показники в незначній мірі покращились. Так після II імунізації Нв становив 98 г/л, а РОЕ – 16. Хворий прожив після операції 2 роки, 8 місяців.

П р и к л а д 6. Хвора Др-ва Р.И., 50 років. Діагноз: рак молочної залози (III ст., III кл.гр.). Дата операції 24.X.83 р. Через 9 днів хворій після радикальної операції провели імунотерапію підшкірно 3 рази по наростаючій в дозах (2,5 мл, 3 мл, 3,5 мл). Ревакцинацію не проводили. Після введення аутовакцини не спостерігались алергійні та інші негативні реакції.

Досліджували початковий імунологічний фон та в динаміці, а також робили загальний аналіз крові. Початкова кількість Т-клітин була знижена – 29%, після II введення вакцини кількість їх зросла до 35%, а після III імунізації – до 40%. Кількість В-клітин до лікування теж була знижена і становила 14%, після імунотерапії

число їх в незначній мірі зросло, так після II імунізації кількість їх становила 16%, а після III – 19%. Кількість імунних комплексів до лікування перевищувала норму і становила 100 од., в процесі аутоімунотерапії спостерігалось їх зниження, так після II імунізації кількість їх дорівнювала 82 од., а після III – 77 од. До лікування Нв був зниженим – 88 г/л, а РОЕ було високим – 38. Після аутоімунотерапії ці показники в незначній мірі покращились. Так після III імунізації Нв становив 99 г/л, а РОЕ – 15. Хвора прожила після операції 4 роки.

Клінічне застосування нашого способу специфічної імунотерапії онкологічних хворих показало його повну безпечність і низьку реактогенність. Після введення аутовакцини не спостерігались алергійні та інші реакції. Не відмічено інфільтратів, а також розвитку бластом в місці введення вакцини.

Вживання імунізованих радикально оперованих хворих на рак прямої кишки

Спосіб лікування	Кількість хворих	Прожили 5 і більше років	
		кількість	%
Імунотерапія	51	41	80,4
Хірургічний (контроль)	457	250	54,7

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 511

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101