

*М.В. Терзійський
І.О. Клименко
В.М. Григоренко
Г.П. Потебня*

*Інститут урології
АМН України, Київ*

*Миколаївська міська
лікарня № 3, Миколаїв*

*Інститут експериментальної
патології, онкології і
радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна*

ПРОТИПУХЛИННА АУТОВАКЦИНА У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК

Резюме. Представлено дані щодо застосування протипухлинної аутовакцини у 22 хворих (дослідна група) порівняно з аналогічними даними у 69 хворих контрольної групи з місцево-поширеним та генералізованим нирково-клітинним раком. У групі хворих після вакцинації виявлено достовірно кращі результати, ніж у пацієнтів після тільки хірургічного лікування ($\chi^2 = 5,667, p < 0,05$). Застосування аутовакцини дозволило подовжити тривалість життя та покращити його якість.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, протипухлинна аутовакцина, ефективність лікування.

ВСТУП

Рак нирки (РН) є одним з найбільш поширених онкоурологічних захворювань. За даними більшості авторів він посідає серед них 3-тє місце, поступаючись за частотою лише раку сечового міхура та передміхурової залози [1, 3, 7]. За останні 20 років досягнуто значних успіхів у діагностиці та лікуванні даного захворювання. Цьому сприяли впровадження сучасної діагностичної апаратури, удосконалення оперативних доступів, технічних прийомів видалення нирки, розширення показань до оперативних втручань, проведення лімфаденектомії, венотромбектомії, впровадження органозберігаючих операцій, застосування апарата штучного кровообігу тощо, що дозволило підвищити локальний контроль над пухлиною та покращити віддалені результати.

Разом з тим проблема залишається далекою від вирішення. Основним і найбільш ефективним методом лікування вважається оперативне втручання, але при місцево-поширеному і метастазуючому процесі його часто недостатньо [5, 6, 16]. Доведено, що хіміо-, променева та гормонотерапія, що широко застосовували у комбінованому лікуванні, малоефективні, а тому пошук нових засобів впливу на нирково-клітинний рак залишається актуальним.

Вивчення імунобіологічних особливостей дозволило сформувати уявлення про РН як імуногенну пухлину і послужило підставою для розробки і впровадження у клінічну практику різних методів імунотерапії з використання цитокінів, фактора некрозу пухлини, лімфокінактивних кілерних клітин, аутовакцини тощо [2, 6, 8].

Серед названих факторів останніми роками особливої інтерес викликає застосування протипухлинних аутовакцин (ПАВ) [9, 10]. Принцип їх дії полягає у тому, що вони містять комплекс пухлиноасоційованих антигенів (ПАА), що стимулюють реакції проти-

пухлинного імунітету. Імуногенні ПАА асоційовані з цілими або лізованими пухлинними клітинами, а власні ПАВ можуть бути частково або повністю очищеними, виготовленими на основі окремих компонентів клітин — пептидів, білків теплового шоку, полісахаридів тощо та ад'ювантів різного походження [10].

Мета цієї роботи — вивчення ефективності ПАВ, виготовленої з пухлин хворих з місцево-поширеним та метастазуючим РН та продуктів мікробного синтезу *B. subtilis B-7025*.

Робота виконана на підставі обстеження та лікування двох груп хворих на РН в онкоурологічному відділенні Миколаївської міської лікарні № 3 у 2002—2005 рр. 1-шу (основну) групу становили 22 хворих, 2-гу (контрольну) — 69.

Вік хворих основної групи — від 36 до 76 років (середній вік 56 ± 7). Чоловіків увійшло 16, жінок — 6. При клінічному обстеженні перед госпіталізацією 12 хворих скаржились на болі у поперековій ділянці, 4 — на гематурію, 5 — на наявність пухлиноподібного утворення у підреберній ділянці. При обстеженні у 16 хворих пальпаторно визначали пухлину, у 2 — варікоцеле. У 10 хворих уражена права нирка, у 12 — ліва. У стаціонарі виконували клініко-біохімічні аналізи крові (у тому числі на лужну фосфатазу, лактатдегідрогеназу (ЛДГ)), аналізи сечі. У 5 осіб виявлена анемія I—II стадії; у 12 — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), у 2 — рівня лужної фосфатази. Усім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД), екскреторну урографію (ЕУ) та рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини; 18 — комп'ютерну томографію (КТ). За даними УЗД і КТ у всіх хворих виявлено зміни у нирках, характерні для пухлини: у 9 — збільшення заочеревинних лімфовузлів, у 1 — вогнищеві зміни у печінці, у 3 — у легнях та поширення пухлини на ниркові судини та поперековий м'яз. При ЕУ погіршення функції ураженої нирки встановлено у 5 хворих, відсутність її — у 3.

У 16 хворих виявлені супутні захворювання: артеріальна гіпертензія — у 7, ішемічна хвороба серця — у 11, цукровий діабет — у 3, інфаркт міокарда — у 2, заочеревинна і тазова гематома — у 1, бронхіальна астма — у 2, рак тіла матки — у 1.

На підставі проведеного обстеження встановлено клінічний діагноз та стадію захворювання: T1N0M0 (I стадія) — у 1 пацієнта, T2N0M0 (II стадія) — у 1, T3N0-1M0-1 (III стадія) — у 9, T4N0-1M0-1 (IV стадія) — у 11.

Усім хворим проведено хірургічне втручання: 2 — органозберігаюча резекція через люмбальний доступ, 20 — нефректомія, у тому числі 13 — розширена з використанням черезочеревинного доступу, 7 — розширена нефректомія через торако-френолюмбальний доступ з резекцією 11 та 12 ребер.

Після гістологічного дослідження у всіх хворих діагноз підтверджено: конвенційний (світлоклітинний) рак виявлено у 14 хворих (по Фурману 1), папілярний — у 2 (по Фурману 2), хромофобний — у 3 (по Фурману 2 — у 2 і 4 — у 1), РН без визначення ступеня диференціювання — у 3.

Для лікування використовували ПАВ, створену у результаті експериментальних та клінічних досліджень, проведених в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології (ІЕПОР) ім. Р.Є.Кавецького НАН України і запропоновану для клінічного використання [4, 9, 11]. Новизна і ефективність методу лікування підтвержені 15 патентами України на спосіб одержання оригінальної протипухлинної вакцини та лікування хворих онкологічного профілю з різною локалізацією пухлин; за ефективністю і безпечністю ПАВ відповідає світовим стандартам специфічної імунотерапії хворих онкологічного профілю і дозволена до застосування в Україні [14]. Результатами попередніх досліджень показано, що ПАВ містить 2–3 ПАА і має молекулярну масу, що залежить від гістогенезу пухлини, з якої готується від 15 до 40 кД [12]. Введення ПАВ викликає статистично достовірне підвищення рівня біосинтетичних процесів у центральних (тимус) та периферичних (селезінка, лімфовузли) органах, системи імунітету, активацію моноцитів, залучення макрофагів, підйом рівня протипухлинних комплементзалежних цитотоксичних антитіл, посилення антитілозалежної клітинної цитотоксичності, активності специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів [13]. ПАВ готували з стерильного аутологічного операційного матеріалу [11, 14] та використовували у післяопераційний період з метою девіталізації залишків пухлинних клітин та метастазів. Курс вакцинації, що починали через 14–21 день після операції залежно від стану хворого та при відсутності показань до інших методів лікування, включав 3 щотижневих ін'єкцій і наступну ревакцинацію через 1 і 6 міс. Вакцину зберігають у замороженому стані та розморожують безпосередньо тільки перед введенням. Дозу ПАВ стандартизували за білком і визначали індивідуально. Вакцину вводили підшкірно у 3 точки на відстані 3–4 см

від хребта на рівні лопатки, рівномірно розподіляючи її загальний об'єм і чергуючи бік введення. Перед вакцинацією обов'язково проводили скарифікаційну пробу на препарат. При різко позитивній пробі вакцинацію не проводили. Перед кожним введенням вакцини усім хворим проводили контрольний аналіз крові (вміст еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів; ШОЕ, параметри згортання крові). Безпосередньо реакцію на вакцинацію оцінювали за температурною реакцією, показниками загального (кількість лімфоцитів) і біохімічного (показники функціональної активності печінки, нирок, лужна фосфатаза, ЛДГ) аналізу крові.

Хворі 2-ї (контрольної) групи за віком, статтю, стадією пухлинного процесу, об'ємом оперативних втручань, застосованими доступами для видалення пухлини практично не відрізнялися від основної групи, але цим пацієнтам у післяопераційний період вакцинацію не проводили.

Після першого введення вакцини у всіх хворих відзначали гіпертерімію від 37,2 до 39,0 °С, після повторних введень — лише у 3 хворих. Алергічних проявів не відзначали у жодному випадку. Після першого і четвертого введення вакцини відзначали підвищення (порівняно з первинним обстеженням) ШОЕ, що нормалізувалось через 1–2 міс. Зважаючи на те, що вакцинацію розпочинали на 14–21 день після операції, причиною першого підвищення могло бути і оперативне втручання. У всіх хворих відзначали також зниження рівня гемоглобіну до 80 г/л і підвищення згущення крові, що проявлялось у перший місяць уже після нормалізації післяопераційних показників. Рівень лужної фосфатази і ЛДГ у хворих з I, II і III стадією без метастазів у лімфовузлах не вказував на суттєві зміни; у хворих з IV стадією РН лужна фосфатаза підвищена перед вакцинацією і після неї протягом 12 міс. Показники лімфоцитів у загальному аналізі крові знижені, становили 15 і 22% відповідно до норми та відновлювались через 1–2 міс після операції. У 14 хворих виявили підвищення показників печінкових проб (АсАТ, АлАТ), що нормалізувались через 2–3 міс. У 5 пацієнтів у перший місяць підвищився показник азотвидільної функції нирки.

В основній групі було лише 2 хворих з ранніми стадіями захворювання (T1N0M0 і T2N0M0), результати яких не включали у аналіз віддалених результатів. У обох пацієнтів виконано радикальну операцію, і ні до операції, ні субопераційно, ні протягом 3 років спостереження віддалених метастазів і рецидивів у ложі нирки не виявлено.

Проаналізовано віддалені результати лікування 20 хворих у стадії T3-4N0-1M0-1, які після операції одержували вакцинотерапію: 1 пацієнт (5%) помер у період до 1 року, 1 (5%) — до 2 років. Вивчали історії хвороби 69 хворих (контрольна група), 28 (40,58%) з них померли, у тому числі до 1 року — 10 (14,5%); до 2 років — 9 (13,04%), до 3 років — 9 (13,04%). Результати лікування (виживаність) в обох групах порівнювали між собою і піддавали математичній

обробці з використанням показника методу варіаційної статистики χ^2 [14]. Встановили, що $\chi^2 = 5,667$ ($p < 0,05$), тобто результати лікування з використанням вакцинації статистично достовірно кращі, ніж у групі хворих без вакцинації.

Враховуючи, що при використанні ПАВ у комбінованому лікуванні хворих на РН не виникають побічні ефекти та ускладнення, застосування ПАВ сприяє подовженню життя хворих та підвищенню його якості. Доцільно продовжити клінічне вивчення ефективності ПАВ у хворих на РН з різними стадіями процесу та різними схемами комплексного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксель ЕМ. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005; 1: 6–9.
2. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К: Наукова думка, 1998. 320 с.
3. Возианов ОФ, Пасечніков СП, Сайдакова НО. Аналіз діяльності урологічної служби України. Урологія 2004; 8 (1): 5–7.
4. Затула ДГ. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. К: Наукова думка, 1985: 213.
5. Карякин ОВ, Хнычов СС, Сафиуллин КН, Дмитренко ЮО. Комбинированное лечение местнораспространенного и распространенного рака почки. Матер 3-й Всерос науч конфер с участием стран СНГ. М, 1999: 191–3.
6. Матвеев ВБ, Волкова МИ. Интерферон альфа-2А (роферон) в лечении распространенного почечно-клеточного рака. Онкоурология 2005; 1: 12–4.
7. Микич Д. Рациональный отбор контрольной группы для рандомизированных исследований при диасеминированном почечно-клеточном раке. Онкоурология 2005; 1: 15–24.
8. Москалева ЕЮ, Северин СЕ. Перспективы создания противоопухолевых вакцин с использованием дендритных клеток человека. Иммунология 2002; 23 (1): 8–15.
9. Потебня ГП, Лисовенко ГС, Савцова ЗД и др. Противоопухолевые вакцины: перспективы применения в клинической онкологии. Онкология 2004; 6 (3): 167–74.
10. Потебня ГП, Лисовенко ГС, Ялкупт СИ. Противоопухолевые аутовакцины: перспективы применения. Доктор 2002; 2: 52–8.
11. Потебня ГП, Кот ЛН, Загадарчук НЛ и др. Патент 10555А України, МПК Ф А61К35/74. Спосіб специфічної імунотерапії онкологічних хворих після радикальної операції. № 93005385; Заявл 5.08.93; Опубл 25.12.96; Бюл № 4.

12. Потебня ГП, Семерников ВА, Хуторной СВ и др. Влияние противоопухолевой аутовакцины на некоторые показатели иммунного статуса больных с аденокарциномой прямой кишки. Эксперим онкология 2001; 23 (3): 189–92.

13. Савцова ЗД, Усач ОМ, Воєйкова ІМ та ін. Особливості впливу протипухлинних вакцин (серія ІЕПОР), виготовлених за різними технологіями, на ефекторні реакції специфічного і неспецифічного імунітету. Наукові записки Києво-Могилянської академії 2001; 19: 26–31.

14. Сертифікат про державну реєстрацію імунобіологічного препарату «Протипухлинна аутовакцина» № 411/03-300200000, виданий Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України 9.12.2003 р.

15. Mathematical handbook for scientists and engineers. Definitions, theorem and formulas for reference and review. Korn GA, Korn TM. McGRAW-HILL book company, INC, New York — Toronto — London, 2002.

16. Mickisch GHJ. Cytoreductive tumor nephrectomy followed by intron alpha dased immunotherapy alone in metastatic renal cell carcinoma: a European organization for research and treatment of cancer gu croup randomized phase III trial. University Hospital Rotterdam, The Neverlands. 2001. EORTC 30947.

ANTICANCER AUTOVACCINE IN TREATING KIDNEY-CELL CANCER

M.V. Terziysky, I.O. Klymenko, V.M. Grygorenko, G.P. Potebnya

Summary. *The paper reports findings dealing with the administration of an autovaccine in 22 patients (main group) compared to 69 patients of the control group of patients with locally disseminated and generalized kidney-cell cancer. The vaccinated group showed significantly better results compared to patients who were exposed to surgery alone ($\chi^2 = 5.667, p < 0.05$). Administration of the autovaccine increased the survival rate and improved the quality of life.*

Key Words: kidney-cell cancer, anticancer autovaccine, efficacy.

Адреса для листування:

Терзійський М.В.
54030, Миколаїв, вул. Космонавтів, 97
Миколаївська міська лікарня № 3,
урологічне відділення