

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2707954

Способ лечения онкологической боли

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Франциянц Елена Михайловна (RU), Розенко Людмила Яковлевна (RU), Моисеенко Татьяна Ивановна (RU), Меньшенина Анна Петровна (RU), Ушакова Наталья Дмитриевна (RU)*

Заявка № 2019102031

Приоритет изобретения 24 января 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 02 декабря 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 24 января 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/15 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019102031, 24.01.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.01.2019

Дата регистрации:
02.12.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.01.2019

(45) Опубликовано: 02.12.2019 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63,
РНИОИ, Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Франциянц Елена Михайловна (RU),
Розенко Людмила Яковлевна (RU),
Моисеенко Татьяна Ивановна (RU),
Меньшенина Анна Петровна (RU),
Ушакова Наталья Дмитриевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Ростовский
научно-исследовательский онкологический
институт" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2595857 C2, 27.08.2016. RU
2616531 C1, 17.04.2017. BY 20456 C1, 30.10.2016.
WO 2007/143231, 13.12.2007. МЕДЯНИК И.А.
и др. Использование дендритных клеток в
иммунотерапии злокачественных опухолей
головного мозга // Украинский
нейрохірургічний журнал, 2004, N 3, 21-28.

(54) Способ лечения онкологической боли

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и может быть использовано для купирования онкологической боли у больных раком различной локализации с распространенным процессом. Способ включает введение больным $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ с различной локализацией злокачественного процесса первой аллогенной дендритно-клеточной вакцины паравертебрально на уровне C_7 - Th_2 внутрикочно из 4 точек по 0,3 мл, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000. Через 2 недели после введения первой вакцины аналогичным способом вводят вторую аллогенную дендритно-клеточную вакцину, при общем количестве 10.000.000 дендритных клеток, таким образом, за два сеанса вакцинотерапии

число дендритных клеток суммарно составляет 15.000.000. Через две недели после второго введения аналогичным способом вводят по 0,3 мл третью аллогенную дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000. Через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом вводят по 0,3 мл четвертую аллогенную дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 10.000.000 клеток. Таким образом, за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больной получает 15.000.000 клеток, при этом за один курс вакцинотерапии пациент получает 30.000.000 дендритных клеток. Иммунотерапию в указанном режиме проводят в течение одного года, при отсутствии противопоказаний больному

параллельно с иммунотерапией проводят курсы химиотерапии, рекомендованные для данной локализации злокачественного процесса, при этом первый курс химиотерапии начинают проводить за одну неделю до первого введения дендритно-клеточной вакцины, если имеются

противопоказания к химиотерапии, то вакцинотерапию проводят в самостоятельном режиме. Использование изобретения позволяет купировать онкологическую боль, улучшая тем самым качество жизни инкурабельных онкологических больных. 2 пр.

RU 2 7 0 7 9 5 4 С 1

RU 2 7 0 7 9 5 4 С 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 35/15 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)(21)(22) Application: **2019102031, 24.01.2019**(24) Effective date for property rights:
24.01.2019Registration date:
02.12.2019

Priority:

(22) Date of filing: **24.01.2019**(45) Date of publication: **02.12.2019** Bull. № 34

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, 14-ya liniya, 63,
RNIOI, Ishoninoj O.G.**

(72) Inventor(s):

**Frantsiyants Elena Mikhajlovna (RU),
Rozenko Lyudmila Yakovlevna (RU),
Moiseenko Tatyana Ivanovna (RU),
Menshenina Anna Petrovna (RU),
Ushakova Natalya Dmitrievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie "Rostovskij
nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij
institut" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) METHOD OF TREATING ONCOLOGICAL PAIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology and can be used for reduction of oncological pain in cancer patients of various localization with a common process. Method comprises administering to patient $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ with different localization of the first allogenic dendritic cell vaccine malignant process paravertebral at level C_7 - Th_2 intradermally of 4 points of 0.3 ml, wherein total number of dendritic cells is 5,000,000. 2 weeks after the introduction of the first vaccine, a second allogenic dendritic cell vaccine is administered in a similar way, with a total number of 10,000,000 dendritic cells, thus the number of dendritic cells in total is equal to 15,000,000 in two sessions of vaccine therapy. Two weeks after the second introduction, the third allogenic dendritic cell vaccine is administered by 0.3 ml in a similar way; the total number of dendritic cells is 5,000,000. Two weeks after the third introduction of

the dendritic cell vaccine, a fourth allogenic dendritic cell vaccine is administered by 0.3 ml in a total dosage of 10,000,000 cells. Thus, for 3 and 4 sessions of vaccine therapy patient receives 15,000,000 cells, wherein in one course of vaccine therapy patient receives 30,000,000 dendritic cells. Immunotherapy in the above mode is carried out for one year, in the absence of contraindications to the patient in parallel to the immunotherapy, the chemotherapy courses recommended for the given localization of the malignant process are conducted, wherein the first chemotherapy course is started one week before the first dendritic cell vaccine introduction, if there are contraindications to the chemotherapy, the vaccine therapy is performed in an independent mode.

EFFECT: use of the invention enables reducing oncological pain, thereby improving the quality of life of incurable oncological patients.

1 cl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и может быть использовано для купирования онкологической боли у больных раком различной локализации с распространенным процессом.

Известно, что более 70% больных с прогрессированием злокачественных опухолей испытывают боли, в основном средней и сильной степени выраженности (см. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437-1449).

Боль редко возникает в начале заболевания и далеко не всегда является первым признаком рака на раннем этапе. Только 10-20% опухолей проявляются в своем начале болевыми симптомами. Постоянная локализованная боль, не поддающаяся лечению, всегда сигнал тревоги.. Боль почти всегда сопутствует далеко зашедшим стадиям заболевания, нередко является результатом противораковой терапии или признаком рецидива, и следует немедленно начать ее купирование для того, чтобы избежать перехода в хроническую стадию (см. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ - Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Problema_boli_v_onkologii/#ixzz5KSFw4iYV Follow us: rusmedjournal on Facebook, автор Исакова М.Е.).

Интенсивность боли часто недооценивается, а этиология представляется неясной. Невозможность идентифицировать механизм боли вызывает особую озабоченность при лечении пациентов с нейропатической раковой болью (NCP), когда опиоиды сами по себе часто неэффективны, и существенным является добавление адъювантных анальгетиков (см. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2009; 45:1370-1380).

NCP является неизбежной проблемой рака и сопровождает развитие болезни. А иногда возникает под влиянием различных методов лечения основного заболевания (см. Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153:359-365).

NCP - это боль, вызванная прямым повреждением элементов нервной системы. Нерв может быть инфильтрирован опухолью, сдавлен фиброзом окружающих тканей (см. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12(9 Suppl):S256-S262).

Как только возникает повреждение периферического нерва, его волокна становятся гиперчувствительными, вызывая спонтанную боль, которая усиливается в спинном мозге. Иногда даже незначительный раздражитель, такой как прикосновение, может вызвать боль - аллодинию (Yoon So Young, Jeeyoung Oh Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;.kjim.2018.162 Publication date (electronic): 2018 June 25 doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>).

Боль может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет. В такой обстановке боль больше отражает не продолжающуюся травму, а скорее нарушения в нервной системе. NCP является частью более широкого спектра нейропатии, вызванной самим заболеванием, а также периферической нейропатии, вызванной радио- или химиотерапией (Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 2:3-8).

NCP является одним из трех основных видов боли от рака (другие - это соматические и висцеральные боли). Существуют две основные формы патофизиологии боли:

ноцицептивная и нейропатическая. В клинических условиях онкологического стресса часто сосуществуют как гиперчувствительность, так и симптомы гипочувствительности. NCP часто является частью смешанного синдрома с другими типами боли, включая соматическую или висцеральную боль. NCP является хроническим состоянием и часто

5 проявляется как постоянная фоновая боль с обострениями интенсивной боли несколько раз в день. Приступы интенсивной боли часто возникают спонтанно, но также могут быть вызваны движением, прикосновением, контрастной температурой.

Напротив, ноцицептивная боль является результатом повреждения соматических и висцеральных структур, за которыми следует активация ноцицепторов кожи, внутренних

10 органов, мышц и соединительной ткани. Ноцицептивную боль можно разделить на соматические и висцеральные боли. Соматическая ноцицептивная боль является резкой, хорошо локализованной, пульсирующей и напористой. Однако висцеральная ноцицептивная боль, развивающаяся вторично по отношению к компрессии, инфильтрации или растяжению брюшной или грудной полости или внутренних органов,

15 часто описывается как более диффузная, менее локализованная (см. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. Am J Manag Care 2006; 12(9 Suppl): S256-S262).

В 2012 году был опубликован обширный метаанализ болевых ощущений более 10000 онкологических пациентов. Распространенность NCP, самостоятельной или сочетанной

20 с другими видами боли, составляла приблизительно 39% (см. Bennett MI, Rayment C, Hjermsstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153:359-365). Показатели распространенности чистой нейропатической боли, смешанной боли и чистой ноцицептивной боли составляют примерно 19%, 20% и 59% соответственно. Шестьдесят четыре процента NCP были

25 вызваны раком как таковым и 20% спровоцированы химиотерапией, лучевой терапией и хирургическим вмешательством.

В кросс-секционном голландском исследовании сообщалось, что 23% онкологических амбулаторных больных (204/892) испытывали боль от умеренной до тяжелой степени (см. Oosterling A, te Boveldt N, Verhagen C, et al. Neuropathic pain components in patients with

30 cancer: prevalence, treatment, and interference with daily activities. Pain Pract 2016; 16:413-421) и 19% проявляли нейропатические симптомы (170/892). Тем не менее, распространенность NCP увеличилась до 40% у пациентов с умеренной и сильной болью, что более серьезно повлияло на активность в повседневной жизни, чем у пациентов без невропатической боли. Даже пациенты с легкой невропатической болью испытывали

35 дискомфорт и снижение качества жизни.

Недавно в корейском многоцентровом межсекторальном обсервационном исследовании были изучены распространенность и влияние NCP на качество жизни больных раком (см. Oh SY, Shin SW, Koh SJ, et al. Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients. Support Care Cancer

40 2017; 25:3759-3767). Распространенность NCP с оценкой ≥ 1 на визуальной аналоговой шкале (VAS) составила 36,0% (722/2,003). Около 20% всех пациентов сообщили об умеренной и сильной боли. Важно отметить, что те, у кого показатель $VAS \geq 4$ имели более высокую распространенность NCP, чем пациенты с легкой болью (42,4% против 27,4%). Было показано, что распространенность NCP составляет примерно 40% и

45 оказывает негативное влияние на качество жизни в значительно большей степени, чем у пациентов без нее (Rayment C, Hjermsstad MJ, Aass N, et al. Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. Palliat Med 2013; 27:714-721). Таким

образом, распространенность НСР остается высокой.

Канцерогенез представляет собой сложный и многоступенчатый процесс, состоящий из инициации опухоли, прогрессирования и распространения. Микроокружение в солидной опухоли содержит различные популяции клеток, такие как эндотелиальные, стромальные и иммунные клетки врожденного иммунитета, которые поддерживают прогрессирование опухоли. Кроме того, опухоли могут влиять на эндокринные стрессовые пути, тем самым косвенно модулируя нейроиммунологию и поведение. Опухоли или их лечение могут также влиять на функцию мозга, изменяя врожденный перенос иммунных клеток непосредственно в мозг.

Поскольку патофизиология НСР сложна, долгосрочное управление НСР является сложной задачей для врачей, работающих с онкологическими больными. Опиоиды являются основой терапии больных раком. Лечение боли с умеренной интенсивностью требует применения опиоидов. При лечении лекарственными препаратами с коротким действием (например, кодеин, дигидрокодеин и декстропропоксифен) рекомендуют препараты со смешанными эффектами (трамадол, тапентадол) и частичные опиоидные агонисты (трансдермальный бупренорфин), если результат с неопиоидными анальгетиками не является удовлетворительным (см. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012; 23(Suppl 7):vii139-vii154. [PubMed]; Swarm RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 2013; 11(8):992-1022. [PMC free article] [PubMed]).

Однако существуют разногласия в подобном подходе и нет убедительных доказательств того, что добавление опиоида короткого действия эффективнее, чем неопиоидное лечение (см. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012; 23(Suppl 7):vii139-vii154. [PubMed]).

С другой стороны, использование низких доз сильных опиоидов или низких доз морфина может быть более эффективным, чем опиоидов короткого действия (см. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012; 13(2):e58-e68. [PubMed]; Swarm RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 2013; 11(8):992-1022. [PMC free article] [PubMed]). Кодеин является пролекарством и должен быть заменен на морфин-6-глюкоринид, чтобы показать его эффект. Из-за генетического полиморфизма в метаболизме этого препарата он не может быть эффективным у 10% - 30% населения (см. Lotsch J. Opioid metabolites. J Pain Symptom Manage. 2005; 29(Suppl 5):S10-S24. [PubMed]). Сильные опиоиды используются при сильных болевых синдромах отдельно или в сочетании с неопиоидными анальгетиками и/или кональгетиками. Эти препараты включают морфин, гидроморфон, метадон и фентанил. Одним из основных препятствий для эффективного лечения боли у онкологических пациентов является страх наркомании и/или депрессивных побочных эффектов.

Появляется информация о том, что провоспалительные цитокины важны в патогенезе НСР (см. Uceyler N, Kafke W, Riediger N, et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. Neurology. 2010; 74(22):1806-1813. [PubMed]).

Макрофаги отвечают за участие в нейровоспалительном процессе аксонов и нейронов ганглия дорзального корня при НСР. В ответ на вызванное химиотерапией гипоксическое повреждение макрофаги выделяют или организуют другие воспалительные клетки для продуцирования цитокинов (фактор некроза опухоли - α , интерлейкин - 1 β , IL-6, IL-8),

хемокинов - CCL2, CXC-семейство), факторов роста и воспалительных медиаторов, таких как брадикинин, простагландины, серотонин и оксид азота (см. Turabi A, Plunkett AR. The application of genomic and molecular data in the treatment of chronic cancer pain. J Surg Oncol. 2012; 105(5):494-501. [PubMed]; Wang XM, Lehy TJ, Brell JM, Dorsey SG.

- 5 Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. Cytokine. 2012; 59(1):3-9. [PMC free article] [PubMed]). Эти небольшие молекулы были исследованы как в качестве потенциальных целей мишеней для лечения, так и в качестве потенциальных биомаркеров оценки или ранней диагностики НСР. Дальнейшее выяснение основных механизмов НСР может открыть новые перспективы для
- 10 целенаправленной терапии НСР.

Таким образом, одним из направлений лечения онкологической боли может быть иммунотерапия.

- Известен «Способ лечения боли и воспаления в нейронной ткани с применением антагонистов IL-31» (см. патент RU(11) 2440130(13) С2. Опубликовано: 20.01.2012 Бюл.
- 15 №2). Способ включает применение антагониста IL-31 для ингибирования сигнальной трансдукции индуцированной IL-31 в клетках ганглия заднего корешка. Антагонист IL-31 ингибирует связывание полипептида IL-31, включающего аминокислотные остатки 27-164 SEQ ID NO: 2, с его гетеродимерным рецептором, включающим IL-31RA и OSMR-бета. Антагонист представляет собой гуманизированное моноклональное антитело
- 20 или химерное антитело. Использование способа эффективно уменьшает воспаление, боль и зуд.

Однако это лекарственное средство использовали на модели с нейрогенной болью у животных и не применяли для купирования онкологической боли у людей.

- Известен способ «Средство для профилактического и/или терапевтического лечения
- 25 периферической нейропатической боли, вызываемой противораковым средством» (см. патент RU (11) 2595857(13) С2. Опубликовано: 27.08.2016 Бюл. №24). Изобретение касается лекарственного средства для профилактического и/или терапевтического лечения периферической нейропатической боли, содержащего тромбомодулин в качестве активного ингредиента. Группа изобретений также касается применения
- 30 тромбомодулина для производства лекарственного средства для профилактического и/или терапевтического лечения периферической нейропатической боли, индуцируемой химиотерапией. Группа изобретений обеспечивает профилактический и/или терапевтический эффект в отношении периферической нейропатической боли, индуцируемой химиотерапией, характеризующийся быстроедействием и
- 35 долговременностью. Получен профилактический эффект в отношении периферической нейропатической боли, вызываемой противораковым средством, у человека, например, при проведении химиотерапии из 12 курсов, каждый из которых состоит из двух недель, с использованием FOLFOX6, mFOLFOX6 или т.п., у пациента со злокачественной опухолью, такой как рак толстого кишечника. TMD123 (например, Recomodulin
- 40 (зарегистрированная торговая марка), Asahi Kasei Pharma Corporation) вводят пациенту непосредственно перед, в течение или непосредственно после введения противоракового средства в каждом курсе. После завершения химиотерапии, исследуя процент отсева при химиотерапии, частоту случаев периферической нейропатической боли, QOL, изменение лабораторных данных при исследовании свертывания крови, эффект в
- 45 отношении опухоли и т.п., можно подтверждать профилактический эффект настоящего изобретения в отношении периферической нейропатической боли, вызываемой противораковым средством, у человека.

Однако авторы не приводят примеры конкретного применения способа у

онкологических больных.

Результатов клинического исследования, аналогичного нашему методу, при лечении онкологической боли у онкологических больных с распространенным процессом в доступной литературе не обнаружено.

Техническим результатом предлагаемого способа является купирование онкологической боли путем применения донорской дендритно-клеточной вакцины.

Технический результат предлагаемого способа достигается тем, что для купирования онкологической боли больным $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ с различной локализацией процесса первую аллогенную дендритно-клеточную вакцину вводят паравертебрально на уровне C_7-Th_2 внутрикожно из 4 точек по 0,3 мл, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000, через 2 недели после введения первой вакцины аналогичным способом вводят вторую вакцину, при общем количестве 10.000.000 дендритных клеток, таким образом, за два сеанса вакцинотерапии число дендритных клеток суммарно составляет 15.000.000; через две недели после второго введения аналогичным способом вводят по 0,3 мл третью дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000, через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом вводят по 0,3 мл четвертую дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 10.000.000 клеток, таким образом, за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больной получает 15.000.000 клеток, при этом за один курс вакцинотерапии пациент получает 30.000.000 дендритных клеток; иммунотерапию в указанном режиме проводят в течение одного года каждые две недели, чередуя дозировки, при отсутствии противопоказаний больному параллельно с иммунотерапией проводят курсы химиотерапии, рекомендованные для данной локализации злокачественного процесса, при этом первый курс химиотерапии начинают проводить за одну неделю до первого введения дендритно-клеточной вакцины, если имеются противопоказания к химиотерапии, то вакцинотерапию проводят в самостоятельном режиме.

Разработанный способ обладает изобретательским уровнем, так как явным образом не следует для специалиста из известного уровня развития медицины и дает возможность купировать онкологическую боль у больных с распространенным процессом при различной локализации опухоли. В известных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом подобный способ не обнаружен.

Способ осуществляется следующим образом.

Периферическую венозную кровь донора забирали в стерильные 50-мл пробирки, содержащие антикоагулянт (КЗ - ЭДТА) и разбавляли равным объемом питательной среды RPMI-1640 (Панэко, Россия).

Затем 10 мл полученной суспензии наслаивали на 3 мл «Ficoll-Paque Premium» и центрифугировали в 15 мл стерильных пробирках при 1500 об/мин. в течение 40 мин при комнатной температуре (см. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow // Scand.J.Clin.Lab.Investig. - 1968. - Vol. 21 - Suppl.97. p. 1-9).

После центрифугирования на дне пробирки оставались эритроциты и гранулоциты, а мононуклеарные клетки (МНК) - на границе раздела фаз. Прозрачный слой среды, расположенный непосредственно над опалесцирующим слоем, содержащим МНК, удаляли, а МНК собирали по всей площади сечения пробирки, добываясь очистки от других клеток. Взвесь МНК вносили в стерильные 15 мл центрифужные пробирки, разбавляли 4-х кратным избытком неполной питательной среды RPMI-1640 и тщательно ресуспендировали. Отмывали МНК в неполной питательной среде RPMI-1640 двукратным центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин.

Затем проводили подсчет и оценку жизнеспособности МНК с помощью камеры Горяева и 0,4% трипанового синего, получали $3,5-7 \times 10^6$ и более клеток, с жизнеспособностью не менее 98%.

Для получения ДК из МНК периферической крови, последние помещали в неполную питательную среду RPMI-1640 (посевная доза $1,5 \times 10^6$ кл/мл) и 2 плоскодонных культуральных флакона 75 см² с вентилируемыми пробками для выращивания адгезионных культур. Инкубировали в условиях контролируемого 5% CO₂ и 98% влажности при 37°C в течение 2-х часов.

Затем среду RPMI-1640, содержащую не прикрепившиеся клетки (преимущественно лимфоциты) удаляли и повторно промывали оставшиеся на подложке клетки 4 мл среды RPMI-1640.

В культуральные флаконы добавляли 15 мл среды CellGroDC, ростовые факторы и факторы дифференцировки: GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20 нг/мл).

Культуральные флаконы инкубировали в CO₂ - инкубаторе.

На 3-й и 5-й день культивирования добавляли свежую порцию GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20 нг/мл).

На 7-й день культивирования в каждый флакон добавляли ростовые факторы и факторы дифференцировки GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20-45 нг/мл) и TNF-α (20 нг/мл), а также клеточный лизат культуры клеток HeLa из расчета 3 клетки культуры HeLa на 1 дендритную клетку.

Для приготовления лизата, содержащего антигены культуры HeLa, клетки культивировали во флаконах в полной питательной среде DMEM/F12 с 10% телячьей эмбриональной сыворотки с добавлением глутамина и гентамицина (50 мкг/мл) в условиях контролируемого 5% CO₂ и 98% влажности при 37°C.

После достижения конфлюэнтного монослоя, производили пересев клеток и дальнейшее культивирование в течение недели.

После получения достаточного количества клеточной массы из флаконов отбирали культуральную среду, снимали клетки культуры HeLa с подложки с помощью раствора трипсин-Версена и ресуспендировали до получения однородной клеточной суспензии.

Проводили подсчет клеток в камере Горяева и определение процента жизнеспособных клеток по окрашиванию с 0,4% трипановым синим.

Для получения клеточного лизата выполняли шесть последовательных циклов моментального замораживания суспензии клеток в жидком азоте и оттаивания до комнатной температуры в фосфатно-солевом буфере без криопротектора (качество лизиса клеток контролировали с помощью 0,4% трипанового синего).

В дальнейшем клеточный детрит осаждали центрифугированием (10 мин, 3000 об/мин, 20°C) и фильтровали супернатант через стерильный фильтр (диаметр пор 0,2 мкм).

Опухолевый лизат, полученный из культуры HeLa, хранили при -20°C до использования.

Спустя 48 часов после добавления лизата культуры HeLa отбирали культуральную среду, центрифугировали, удаляли надосадочную жидкость. В каждый флакон добавляли 3 мл раствора трипсин-Версена и инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 5 мин.

Затем снимали клетки скрепером, осаждали центрифугированием (10 мин, 1000 об/мин, 20°C), удаляли супернатант. Объединяли клетки из двух флаконов с полученными клетками из надосадочной жидкости путем их ресуспендирования в неполной среде RPMI 1640 (конечный объем 10 мл).

Отбирали аликвоту клеточной суспензии равную 0,1 мл и проводили подсчет клеток

в камере Горяева и определение процента жизнеспособных клеток с помощью окрашивания 0,4% трипановым синим.

Затем отбирали 200000 клеток для определения иммунофенотипа зрелых ДК на проточном цитометре, которое проводили путем выделения на графиках популяции МНК-ДК и очистки ее от дебриса и лимфоцитов с помощью меток CD45, CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19.

Оценка стадии созревания моноклеаров производилась с помощью антител к CD1a, CD11c, CD14, CD33, CD38, CD83, CD86, HLA-DR.

Необходимое количество клеток дендритной вакцины осаждали центрифугированием, отмывали в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия, содержащего 10% альбумина человека, производили подсчет и оценку жизнеспособности с помощью автоматического счетчика клеток «Countess» и 0,4%) трипанового синего.

При соблюдении вышеуказанных условий получали клетки, с жизнеспособностью не менее 98% и иммунофенотипом зрелых ДК (CD14⁻, CD1a^{low}, CD83^{high}, HLA-DR^{high}, CD80^{high}, CD86^{high}, CCR7^{high}).

Для введения ДК вакцины 1/2 клеток (от 5 до 10×10^6), ресуспендированных в 1,5 мл 0,9% изотонического раствора NaCl, содержащего 10% альбумина человека, переносили в ампулу и доставляли в клиническое отделение для введения больному.

Другую 1/2 ДК криоконсервировали и хранили в жидком азоте до следующей вакцинации.

Онкологическим больным T₀₋₄N₀₋₃M₁ с различной локализацией процесса первую дендритно-клеточную вакцину вводят в условиях процедурного кабинета отделения, после обработки кожи раствором антисептика паравертебрально на уровне C₇-Th₂ внутрикожно из 4 точек по 0,3 мл аллогенной дендритно-клеточной вакцины (суммарно 5.000.000 дендритных клеток).

Визуально наблюдается реакция в виде образования папул, незначительной гиперемии в месте введения препарата. Отмечается субфебрильная температура тела в течение двух суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

Через две недели после введения первой дендритно-клеточной вакцины паравертебрально на уровне C₇-Th₂ внутрикожно из 4 точек вводят по 0,3 мл вторую дендритно-клеточную вакцину в дозировке 10.000.000 клеток. Визуально наблюдается реакция в виде образования папул, незначительной гиперемии в месте введения препарата. Отмечается субфебрильная температура тела в течение двух суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

Суммарно за первое и второе введение вводят 15.000.000 дендритных клеток.

Через 2 недели после введения второй вакцины вводят третью по счету дендритно-клеточную вакцину в условиях процедурного кабинета отделения, после обработки кожи раствором антисептика паравертебрально на уровне C₇-Th₂ внутрикожно из 4 точек по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины (суммарно 5.000.000 дендритных клеток).

Визуально наблюдается реакция в виде образования папул, незначительной гиперемии в месте введения препарата. Отмечается субфебрильная температура тела в течение двух суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

Через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной вакцины вводят

четвертую по счету дендритно-клеточную вакцину в те же точки в суммарной дозировке 10.000.000 дендритных клеток. Всего за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больные получают 15.000.000 клеток.

Общая суммарная доза 1 курса ДКВ составляет 30.000.000 дендритных клеток.

5 Введение ДКВ больным осуществляют в указанном режиме в течение одного года, всего больным проводят 24 сеанса вакцинотерапии суммарной дозировкой 180.000.000 дендритных клеток.

Если не имеется противопоказаний, то больному параллельно с иммунотерапией проводят курсы химиотерапии, рекомендованные для данной локализации злокачественного процесса. Первый курс химиотерапии начинают проводить за одну 10 неделю до первого введения ДКВ.

Приводим примеры реализации способа.

Пример №1.

Больная З., 1969 г.р., находится под наблюдением ФГБУ «РНИОИ» Минздрава 15 России с января 2017 года Из анамнеза: считает себя больной с декабря 2016 г, когда по месту жительства установлен диагноз рака шейки матки.

12.01.2017 г в РНИОИ выполнена нервосберегающая экстирпация матки с придатками, верхней третью влагалища, тазовой лимфаденэктомией.

Гистоанализ 1: умереннодифференцированный плоскоклеточный рак с изъязвлением, 20 опухолевые тромбы в просвете сосудов, инвазия до 1 см. Гистоанализ 2: по линии резекции опухоли нет, гипопластический эндометрий, аденомиоз. Гистоанализ 3: придатки обычного строения, в левом яичнике - гладкостенная киста. Гистоанализ 4: в лимфоузлах справа - метастазы плоскоклеточного рака. Гистоанализ 5: в лимфоузлах слева - метастазов рака нет.

25 В феврале - марте 2017 г. в онкодиспансере г. Таганрога проведено стандартное адъювантное сочетанное лучевое лечение. Проведено 6 курсов АПХТ по схеме: карбоплатин, эндоксан

06.10.2017 г. Повторно обратилась в КДО РНИОИ в связи с нарастающим болевым синдромом для дообследования. Жалобы на боли внизу живота, схваткообразные боли 30 в пояснице, отеки нижних конечностей, общую слабость, снижение работоспособности. Болевой синдром появился в августе 2017 г. (на фоне проводимых курсов химиотерапии), постоянно нарастала его интенсивность, с целью купирования болевого синдрома больная получала НПВС (кеторол, кетонал через каждые 4 часа в/м) и наркотические анальгетики (1% промедол 2 мл на ночь).

35 06.10.2017 г. осмотрена онкогинекологом, выявлена инфильтрация передней стенки влагалища, локорегионарный рецидив.

St. genitalis: наружные половые органы без видимой патологии. Стенки влагалища в нижней и средней третях визуально не изменены, в верхней трети циркулярно сужены, слизистая бледно-розового цвета, без признаков опухоли. Купол влагалища фиксирован 40 кпереди и кверху (к задней стенке мочевого пузыря). При пальпации выраженная инфильтрация передней стенки влагалища на всем протяжении практически до входа во влагалище, инфильтрация вовлекает заднюю стенку мочевого пузыря. В полости малого таза рецидивная плотная, неподвижная опухоль около 6 см в диаметре. Инфильтрация левого параметрия до стенок таза, инфильтрация правого параметрия, 45 не достигающая до стенок таза. При осмотре через прямую кишку: на уровне, достижимом пальцем, патологии слизистой не выявлено. На перчатке следы кала.

Выполнено УЗИ органов малого таза и почек от 06.10.2017 г.: рецидивное образование малого таза 68 мм в диаметре, деформирующее мочевой пузырь,

гидронефроз с двух сторон.

Цистоскопия от 06.10.2017 г.: цистоскопическая картина соответствует либо прорастанию в мочевой пузырь, либо тяжелому постлучевому процессу. СРКТ органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки от 09.10.2017 г.: в легких с обеих сторон немногочисленные метастатические очаги до 12 мм, в правой доле печени на фоне жирового гепатоза метастатические очаги до 22 мм. Внутритазовые лимфоузлы 25 мм, паракаваальные до 11 мм, внутригрудные лимфоузлы: верхнего средостения до 11 мм, предаортальные 17 мм, бифуркационные до 10 мм. В полости малого таза опухолевый узел 50×48 мм, тесно прилежит к петлям кишечника. Уретерогидронефроз с обеих сторон.

МРТ от 13.10.2017 г.: состояние после комплексного лечения рака шейки матки, МР-картина рецидива опухоли: прорастания влагалища, стенок мочевого пузыря, уретры, сигмовидной кишки, левого мочеточника с развитием уретероэктозии, МР-признаки метастатического поражения правых подвздошных и бифуркационных лимфоузлов, париетальной брюшины вдоль правого фланга.

ФКС от 20.10.2017: сужение просвета дистального отдела сигмовидной кишки, эндоскопическая картина более характерна для спаечного процесса, учитывая данные МРТ, возможен и перипроцесс.

Результаты лабораторных анализов:

ОАК от 20.10.2017: гемоглобин=115 г/л, эритроциты= $3,79 \times 10^{12}$ /л, ЦП=0,91, лейкоциты= $9,67 \times 10^9$ /л, СОЭ=36 мм/час, палочкоядерные=14%, сегментоядерные=76%, эозинофилы=0%, базофилы=0%, моноциты=5%, лимфоциты=7%, тромбоциты= 257×10^9 /л.

Биохимический анализ крови от 20.10.2017: общий билирубин 10,4 ммоль/л; АЛТ=78,8; АСТ=43,2; креатинин=48 мкмоль/л; глюкоза=10,09 ммоль/л, СРБ=48 мг/л, общий белок=72,4 г/л; мочевины=10,2 ммоль/л.

ОАМ от 20.10.2017: патологических изменений не выявлено.

По шкале вербальных оценок интенсивность боли определена как сильная боль. Физическая активность больной умеренно снижена (постельный режим - менее 50% дневного времени). Качество ночного сна (после инъекции промедола) удовлетворительное (от 4 до 6 часов).

Выставлен диагноз: основной: (C53.8) ЗНО шейки матки pT1bN1M1 гр. 2, состояние после хирургического лечения, сочетанной лучевой терапии и 6 курсов ПХТ. Локорегионарный рецидив в полости малого таза, прорастание во влагалище, в мочевой пузырь, уретру, сигмовидную кишку (перипроцесс), метастазы в подвздошные л/у справа, бифуркационные, внутригрудные лимфоузлы, метастазы по брюшине, в печень, в легкие; генерализация заболевания на фоне химиотерапевтического лечения. Осложнения основного заболевания: (N13.3) уретерогидронефроз с обеих сторон; (R52) хронический болевой синдром. Сопутствующие: (E66) ожирение 1 ст., алиментарно-конституциональный тип; (I42.8) дисгормональная миокардиодистрофия, (K76.0) жировой гепатоз печени, (E11) СД 2-го типа, впервые выявленный.

Консилиумом РНИОИ в составе онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта было решено начать вторую линию химиотерапии по схеме «цисплатин 75 мг/м^2 и блеомицетин 60 мг», чередующихся с введением аллогенной дендритно-клеточной вакцины для купирования болевого синдрома.

На внедрение нового варианта лечения получено разрешение этического комитета РНИОИ. Больная детально информирована о способе, особенностях и возможных осложнениях предстоящего лечения. Получено информированное добровольное согласие

больной на медицинское вмешательство.

24.10-27.10.2017 проведен первый курс ПХТ второй линии по схеме: 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина. Осложнений после введения химиопрепаратов нет.

03.11.17, через 7 дней после ПХТ, проведена первая серия введения аллогенной дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

В условиях процедурного кабинета отделения онкогинекологии, после обработки кожи раствором антисептика, паравертебрально на уровне С₇-Th₂ внутрикожно из 4 точек введено по 0,3 мл аллогенной дендритно-клеточной (суммарно 5.000.000 дендритных клеток). Визуально реакции в виде папулы, гиперемия незначительная в месте введения препарата. Отмечено транзиторное повышение температуры тела до 37,8° в течение трех суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

17.11.17 осуществлена вторая серия паравертебрального введения ДКВ: введено 10.000.000 дендритных клеток. Реакция в виде гипертермии до 37,9° в течение 2 суток после вакцинотерапии.

Суммарно за первое и второе введение введено 15.000.000 дендритных клеток.

01.12.17 г. проведено третье паравертебральное введение дендритно-клеточной вакцины - введено 5.000.000 дендритных клеток.

15.12.17 г. выполнена четвертая серия введения 10.000.000 дендритных клеток, паравертебрально. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена кратковременная гипертермия (повышение температуры до 38° в течение суток).

Общая суммарная доза ДКВ за один курс составила 30.000.000 дендритных клеток. В настоящее время больной было осуществлено 12 введений дендритно-клеточной вакцины - суммарно 90.000.000 дендритных клеток и проведено 6 курсов ПХТ (360 мг блеоцина и 900 мг цисплатина)

Суммарно с указанными интервалами проведено 6 курсов ПХТ и

Больная субъективно отмечает изменения в общем состоянии: полное купирование болевого синдрома, нет болей внизу живота и в пояснице, отеков в ногах, выполняет всю работу по дому, социальна активна. При этом, после 4 циклов дендритно-клеточной вакцины больная отказалась от обезболивания наркотическими анальгетиками, интервал между инъекциями НПВС составлял 8 часов. Перед пятым курсом ПХТ больная перешла на таблетированные анальгетики (НПВС), интервал между приемами таблеток 12 часов. После завершения 12 циклов дендритно-клеточной вакцины и шести курсов ПХТ обезболивающих препаратов не получает.

По шкале вербальных оценок интенсивность боли определена как 0 баллов - боли нет. Физическая активность больной нормальная. Качество ночного сна хорошее (от 6 до 8 часов).

St. genitalis: наружные половые органы без видимой патологии. Стенки влагалища в н/3 и с/3 визуально не изменены, в верхней трети циркулярно сужены, слизистая бледно-розового цвета, без признаков опухоли. Купол влагалища фиксирован кпереди и кверху (к задней стенке мочевого пузыря). При пальпации инфильтрация передней стенки влагалища на всем протяжении практически до входа во влагалище, инфильтрация вовлекает заднюю стенку мочевого пузыря, в полости малого таза рецидивная плотная опухоль около 5 см в диаметре, с четкими контурами, появилась незначительная подвижность образования, инфильтрация левого параметрия «отошла» от стенки таза, уменьшилась инфильтрация правого параметрия. При осмотре через прямую кишку: на уровне, достижимом пальцем, патологии слизистой не выявлено. На перчатке следы кала. Инфильтрация параметрия слева. Паховые лимфоузлы гиперплазированы, больше

справа.

Выполнено УЗИ органов малого таза и почек от 07.05.2018 г.: рецидивное образование малого таза 52 мм в диаметре, деформирующее мочевой пузырь, гидронефроз с двух сторон. Цистоскопия от 07.05.2018 г.: патологии слизистой мочевого пузыря не выявлено. МРТ от 08.05.2018 г.: состояние после комплексного лечения рака шейки матки, МР-картина рецидива опухоли с умеренным уменьшением опухоли в размерах: прорастания влагалища, левого мочеточника с развитием уретероэктозии, МР-признаки метастатического поражения правых подвздошных и бифуркационных лимфоузлов (с признаками формирования фиброза в лимфатических узлах). СРКТ органов брюшной полости, малого таза и грудной клетки от 10.05.2018 г.: в легких с обеих сторон немногочисленные метастатические очаги до 9 мм, в правой доле печени на фоне жирового гепатоза метастатические очаги до 15 мм, внутритазовые лимфоузлы 18 мм, паракаваальные лимфоузлы не увеличены, внутригрудные лимфоузлы: верхнего средостения до 8 мм, предаортальные 15 мм, бифуркационные до 7 мм. В полости малого таза опухолевый узел 48×35 мм. Уретерогидронефроз с обеих сторон (незначительное уменьшение в динамике), ФКС от 11.05.2018 г.: сужение просвета дистального отдела сигмовидной кишки, патологии слизистой толстой кишки не выявлено.

Результаты лабораторных анализов:

ОАК от 07.05.2018 г.: гемоглобин=104 г/л, эритроциты=3, 50×10^{12} /л, ЦП=0,89, лейкоциты= $5,21 \times 10^9$ /л, СОЭ=28 мм/час, палочкоядерные=10%, сегментоядерные=65%, эозинофилы=0%, базофилы=0%, моноциты=10%, лимфоциты=15%, тромбоциты= 279×10^9 /л.

Биохимический анализ крови от 07.05.2018: общий билирубин 14,2 ммоль/л; АЛТ=26,78; АСТ=27,68; креатинин=98 мкмоль/л; глюкоза=4,96 ммоль/л, СРБ=12,7 мг/л, общий белок=83,1 г/л; мочевины=6,49 ммоль/л.

В ОАМ от 07.05.2018 патологических изменений не выявлено.

Выставлен диагноз:

- До лечения: основной: (C53.8) ЗНО шейки матки pT1eN1M0 гр 2, состояние после хирургического лечения, сочетанно-лучевой терапии и 5 курсов ПХТ. Локорегионарный рецидив в полости малого таза, прорастание во влагалище, в мочевой пузырь, уретру, сигмовидную кишку (перипроцесс), метастазы в подвздошные л/у справа, бифуркационные, внутригрудные лимфоузлы, метастазы по брюшине, в печень, в легкие; генерализация заболевания на фоне химиотерапевтического лечения. Осложнения основного заболевания: (N13.3) уретерогидронефроз с обеих сторон; (R 52) хронический болевой синдром.

- после 12 серий проведения специфической иммунотерапии и 6 курсов ПХТ второй линии: (C53.8) ЗНО шейки матки pT1eN1M0 гр 2, состояние после хирургического лечения, сочетанной лучевой терапии и 6 курсов ПХТ. Локорегионарный рецидив в полости малого таза, прорастание во влагалище, в мочевой пузырь, уретру, сигмовидную кишку (перипроцесс), метастазы в подвздошные л/у справа, бифуркационные, внутригрудные лимфоузлы, метастазы по брюшине, в печень, в легкие; генерализация заболевания на фоне проведения первой линии ПХТ; осложнение основного заболевания: (N13.3) уретерогидронефроз с обеих сторон.

Состояние после 12 циклов вакцинотерапии и 6 курсов ПХТ второй линии и - полное купирование болевого синдрома, стабилизация опухолевого процесса (уменьшение размеров рецидивной и метастатических опухолей менее чем на 50%).

В настоящее время получает сеансы вакцинотерапии с интервалом в 2 недели с чередованием дозы вводимой дендритно-клеточной вакцины от 5.000.000 до 10.000.000 клеток.

Пример №2

5 Больная С., 18.08.1965 г.р. находится под наблюдением в РНИОИ с 28.05.2015 г.

Клинический диагноз: (C50.8). Рак правой молочной железы, отечно-инфильтративная форма, люминальный тип А, Her-2, нео-позитивный, CT4N1M0, pT4N0M0, st III в.

10 Состояние после комплексного лечения. Генерализация процесса в мае 2017 года с метастазированием по плевре слева, в печень, остеолитические метастазы в кости скелета кл.гр. 2.

28.05.2015 г. в РНИОИ при обследовании проведена трепан биопсия молочной железы

ГА №1: инфильтрирующая карцинома

15 ИГХ №1 - Экспрессия рецепторов эстрогена - 3%, прогестерона - 3% - Экспрессия Ki67 - 3-5% ядер, экспрессия Her2/Neu (C-erbB-2) на уровне 3+.

28.05.2015 г. СРКТ шеи, ОГК, ОБП - выраженная инфильтрация, отек правой молочной железы, в ней узлы опухоли до 3,3 см, аксиллярные лимфоузлы справа до 2,4 см.

20 01.06.2015 г. проведено 9 курсов неoadъювантной полихимиотерапии. Из них 2 курса по схеме FАС (без клинического эффекта) и 7 курсов герцептин + паклитаксел, карбоплатин (с умеренным клиническим эффектом)

04.12.2015 г. выполнена радикальная мастэктомия справа по Маддену.

ГА №2 - инвазивный дольковый рак с выраженным склерозом и дистрофическими изменением опухолевых клеток. ГА №3 в лимфоузлах - метастазов нет.

25 С 19.01.15 г. по 05.02.16 г. проведена адъювантная лучевая терапия на послеоперационный рубец и все зоны регионарного метастазирования.

Затем проводились стандартные курсы герцептина в адъювантном режиме.

Обследование в связи с нарастающим болевым синдромом, одышкой и слабостью. Интенсивность боли по шкале вербальных оценок фиксируется как - «сильная».

30 Физическая активность пациентки умеренно снижена (постельный режим - меньше 50% дневного времени).

В качестве обезболивающего средства используются инъекции кетонала 2,0 мл (50 мг/мл) 3-4 раза в сутки.

35 СРКТ ОГК, ОБП и костных структур от 16.05.2017 г. - в плевральных полостях жидкость справа до 100,0 мл, слева до 200,0 мл.

По плевре слева метастатические узлы до 1,3 см. В правой доле печени немногочисленные метастатические очаги до 2,9 см. Придатки справа солидной структуры до 5 см. В С1 - L5 и костях таза множественные остеолитические метастатические очаги.

40 МРТ ОБП от 17.05.2017 г.: метастатические очаги в S5 печени - дифференцировать между метастазами с патоморфозом и локальным фиброзом.

18.05.2017 г. остеосцинтиграмма - признаки множественных остеодеструктивных изменений костей скелета: в проекции грудины, костей таза С1 - L5, верхней трети правой бедренной кости.

45 Консилиум РНИОИ: учитывая манифестированную генерализацию процесса (метастазы в кости, плевру, печень) рекомендовано продолжение курсов химиотерапии: бейодайм (пертузумаб + трастузумаб) + доцетаксел 1 раз в 3 недели, золедроновая кислота 4 мг внутривенно 1 раз в месяц, (другие препараты)

Курсы химиотерапии целесообразно чередовать с введением аллогенной дентритно-клеточной взвеси (ДКВ) для купирования болевого синдрома.

На клиническое использование аллогенной дентритно-клеточной взвеси получено разрешение этического комитета РНИОИ. Больная информирована об этом варианте

5 лечения, его обосновании и возможных реакциях.

24.05.2017 г. установлен венозный порт в правую внутреннюю яремную вену.

25.05.2017 г. проведен 1 курс рекомендованной лекарственной терапии.

01.06.2017 г., через 1 неделю после введения химиопрепаратов, паравертебрально

10 внутрикожно в 4 точки введено по 0,3 мл ДКВ, что составило 5.000.000 дентритных

клеток.

Визуально - небольшая гиперемия на месте образовавшейся папулы.

05.06.2017 г. через 14 дней после первого введения, аналогично осуществлено

повторное паравертебральное введение вакцины (10.000.000. дентритных клеток).

Общая доза ДКВ составила 15.000.000 клеток.

15 Со слов больной не отмечено никаких субъективных отрицательных токсических реакций в виде температуры, озноба, тошноты или слабости. При этом заметно снизилась интенсивность болевого синдрома. На это больная обратила внимание, поскольку ей не потребовалось введение кетонала в середине дня.

Через 2 недели после второго сеанса вакцинотерапии паравертебрально введена

20 третья ДКВ - по 0,3 мл, суммарно 5.000.000.

Через 2 недели после введения третьей вакцины, паравертебрально введена четвертая ДКВ - по 0,3 мл, суммарно 10.000.000.

Суммарно за третье и четвертое введение - 15.000.000.

Общая доза за 1 курс ДКВ составила 30.000.000 клеток

25 Положительным моментом, отмеченным пациенткой, был отказ от инъекционных анальгезирующих средств. На ночь больная, из-за страха перед возникновением мучавшей ее боли, выпивала 1 таблетку анальгина или использовала ректально свечку с кетоналом.

В общей сложности, в период до 13.09.17 больной было выполнено 6 курсов АПХТ бейодайм + доцетаксел. При этом через каждые две недели осуществляли введения

30 аллогенной дентритно-клеточной взвеси. Всего за период полугода лечения (до декабря 2017 г.) введено 90.000.000 дендритных клеток.

14.12.2017 г. СРК: в ТН1- S1, костях таза множественные остеобластные метастатические очаги.

Больной предложено продолжение курсов ПХТ. Однако пациентка отказалась от

35 их осуществления, мотивируя это тем, что у нее нет боли и чувствует она себя вполне удовлетворительно.

В период с 13.09.2017 г. до 13.07.2018 г. каждые 2 недели больной проводится введение по 5.000.000 ДКВ и 10.000.000 ДКВ. Всего введено, с учетом ранее проведенных курсов, 180.000.000 ДКВ.

40 По данным СРКТ ОГК и ОБП от 18.04.2018 г. - в костном окне в грудных позвонках, ребрах, грудины, поясничных позвонках, костях таза множественные остеобластные метастатические очаги. Визуализируются множественные деформирующие разрастания тел позвонков грудного отдела позвоночника в виде «крючков», «шипов» и «скоб» небольшого размера Заключение: метастатическое поражение костных структур.

45 Жалоб на боли в костях больная не предъявляет. Интенсивность боли по шкале вербальных оценок определяется как нулевая (0). Физическая активность больной нормальная. Полное самообслуживание. Качество сна хорошее - от 6 до 8 часов

От курсов химиотерапии по-прежнему отказывается.

Данным способом было пролечено 37 онкологических больных $T_{1-4}N_{1-3}M_1$. Из них больных раком шейки матки было 20 человек, раком желудка - 3, раком толстой кишки - 3, раком молочной железы - 8, раком легких - 3. Объективный эффект - интенсивность боли, определяемая по шкале вербальных оценок как нулевая, имел место у 36 пациентов.

Боль не купировалась только у одной больной раком шейки матки.

Изобретение является промышленно применимым, так как оно может быть многократно воспроизведено в лечебных учреждениях онкологического профиля, осуществляющих высокотехнологичную помощь и располагающих лабораториями молекулярной онкологии и культуры клеток.

Применение способа позволяет купировать онкологическую боль, улучшив тем самым качество жизни инкурабельных онкологических больных.

(57) Формула изобретения

Способ лечения онкологической боли, отличающийся тем, что больным $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ с различной локализацией злокачественного процесса первую аллогенную дендритно-клеточную вакцину вводят паравертебрально на уровне C_7-Th_2 внутрикожно из 4 точек по 0,3 мл, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000, через 2 недели после введения первой вакцины аналогичным способом вводят вторую аллогенную дендритно-клеточную вакцину, при общем количестве 10.000.000 дендритных клеток, таким образом, за два сеанса вакцинотерапии число дендритных клеток суммарно составляет 15.000.000; через две недели после второго введения аналогичным способом вводят по 0,3 мл третью аллогенную дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5.000.000, через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом вводят по 0,3 мл четвертую аллогенную дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 10.000.000 клеток, таким образом, за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больной получает 15.000.000 клеток, при этом за один курс вакцинотерапии пациент получает 30.000.000 дендритных клеток; иммунотерапию в указанном режиме проводят в течение одного года, при отсутствии противопоказаний больному параллельно с иммунотерапией проводят курсы химиотерапии, рекомендованные для данной локализации злокачественного процесса, при этом первый курс химиотерапии начинают проводить за одну неделю до первого введения дендритно-клеточной вакцины, если имеются противопоказания к химиотерапии, то вакцинотерапию проводят в самостоятельном режиме.