

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2616531

Способ лечения первичных больных местно- распространенным раком шейки матки

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

Авторы: *Кит Олег Иванович (RU), Водолажский Дмитрий Игоревич (RU), Моисеенко Татьяна Ивановна (RU), Франциянц Елена Михайловна (RU), Меншенина Анна Петровна (RU)*

Заявка № 2015155857

Приоритет изобретения 24 декабря 2015 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 17 апреля 2017 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 24 декабря 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015155857, 24.12.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.12.2015Дата регистрации:
17.04.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.12.2015

(45) Опубликовано: 17.04.2017 Бюл. № 11

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Кит Олег Иванович (RU),
Водолажский Дмитрий Игоревич (RU),
Моисеенко Татьяна Ивановна (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Меньшенина Анна Петровна (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 2185858 C1, 27.07.2002. US
2009123484, 14.05.2009. ДАРЬЯЛОВА С.Л.
и др. Диагностика и лечение
злокачественных опухолей. М.: Медицина,
1993. - С. 72-85. ЕРМАКОВА Н.А. Роль
химиотерапии на различных этапах лечения
рака шейки матки// Практическая
онкология. - 2002. - т. 3, N3. - С. 211-219.

(54) Способ лечения первичных больных местно-распространенным раком шейки матки

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения первичных больных местно-распространенным раком шейки матки. Способ включает проведение системной полихимиотерапии в сочетании с введением аутологичной дендритно-клеточной вакцины, причем вакцину вводят во все вершины ромба Михаэлиса. Использование изобретения позволяет осуществить эффективное инициальное

противоопухолевое лечение больным с местно-распространенным раком шейки матки T1-3N1M0, в том числе имеющим метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, низкие гематологические показатели и поражение мочевыводящих путей с не подтвержденной опухолевой инвазией; перевести больных в операбельное состояние и выполнить хирургическое лечение в оптимальном объеме. 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2015155857, 24.12.2015**(24) Effective date for property rights:
24.12.2015Registration date:
17.04.2017

Priority:

(22) Date of filing: **24.12.2015**(45) Date of publication: **17.04.2017** Bull. № 11

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, 14-ya liniya, 63, RNIOL,
nauchno-analiticheskij otдел, Ishoninoy O.G.**

(72) Inventor(s):

**Kit Oleg Ivanovich (RU),
Vodolazhskij Dmitrij Igorevich (RU),
Moiseenko Tatyana Ivanovna (RU),
Frantsiyants Elena Mikhajlovna (RU),
Menshenina Anna Petrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie "Rostovskij
nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij
institut" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) METHOD FOR TREATMENT OF PRIMARY PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves systemic chemotherapy in combination with administration of autologous dendritic cell vaccine, the vaccine is administered to all vertices of the rhomb of Michaelis.

EFFECT: use of the invention allows effective initial cancer chemotherapy for patients with locally advanced

cervical cancer of the uterus T1-3N1M0, including those having metastatic regional lymph nodes, low hematology and urinary tract disease with non-confirmed tumor invasion; patients transfer to operable condition and performance of surgery in an optimal volume.

2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

Известно, что ключевую роль в распознавании опухолевого антигена и презентации его специфическим цитотоксическим Т-клеткам играют дендритные клетки (ДК), способные инициировать иммунный ответ.

Участие дендритных клеток в «высокопрофессиональной» презентации низкоиммуногенных опухолеассоциированных антигенов является доказанным и неоспоримым фактом современном этапе развития науки (см. Михайлова И.Н., Ковалевский Д.А., Бурова О.С., Голубева В.А., Морозова Л.Ф., Воронина Е.С., Утяшев И.А., Аллахвердян Г.С., Субраманиан С., Кондратьева Т.Т., Черемушкин Е.А., Киселев С.Л., Демидов Л.В., Барышников А.Ю., Бибилашвили Р.Ш. Экспрессия раково-тестикулярных антигенов в клетках меланомы человека // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - Т. 1. - С. 29-39; Radford K.J., Vari F., Hart D.N. Vaccine strategies to treat lymphoproliferative disorders // Pathology. 2005. Vol. 37, №6. P. 534-550).

Соответственно, создание лечебных вакцин на основе ДК рассматривается в качестве одного из новых подходов в комплексной терапии опухолевых заболеваний.

Основной целью изучения дендритных клеток является создание клеточных вакцин, способных корректировать иммунный ответ у больных со злокачественными новообразованиями (см. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.Л., Петрова Т.О., Улейская Г.Л., Щекина Л.Л., Семенова Л.И., Михайличенко Т.Д., Телетаева Г.Л., Комаров Ю.И., Гафтон Г.Л., Кочнев В.Л., Барчук А.С., Анисимов В.Л., Семилетова Ю.Л., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Л., Щербаков Л.М., Беляев Л.М. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных меланомой кожи // Вопросы онкологии. - 2012. - Т. 58. - №2. - С. 212-221; см. Барышников А.Ю. Вакциотерапия // Детская онкология (национальное руководство) / М.Д. Алиев, А.Ю. Барышников, В.Г. Поляков, Г.Л. Менткевич, С.А. Маякова. - Москва: Практическая медицина. - 2012. - С. 251-261; см. Borrello I, Pardoll D. / GM-CSF-based cellular vaccines: a review of the clinical experience // Cytokine Growth Factor Rev. - 2002. - Vol. 13. - P. 185-193; см. Li B., Simmons A., Du T., Lin C., Moskalenko M., Gonzalez-Edick M., VanRoey M., Jooss. K. / Allogeneic GM-CSF-secreting tumor cell immunotherapies generate potent anti-tumor responses comparable to autologous tumor cell immunotherapies // Clin Immunol. - 2009. - Nov. - 133(2). - P. 184-197; см. Oshita, C. Dendritic cell-based vaccination in metastatic melanoma patients: Phase II clinical trial / Oshita C., Takikawa M., Kume A., Miyata H., Ashizawa T., Iizuka A., Kiyohara Y., Yoshikawa S., Tanosaki R., Yamazaki N., Yamamoto A., Takesako K., Yamaguchi K., Akiyama Y. // Oncol Rep. - 2012. - Vol. 28. - P. 1-8).

Разработка отечественных инновационных вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, обладающих эффективностью, безопасностью и надлежащим уровнем качества, отвечает задачам стратегической импортозамещающей программы Правительства РФ (см. Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Данилов А.О., Комаров Ю.И., Воробейников Е.В., Пономаренко В.М., Вааль А.И. Разработка, оптимизация и стандартизация противоопухолевых вакцин на основе периферических дендритных клеток (ДК) // Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59. - Приложение к №3. - С. 1182-1183).

Экспериментальные и клинические данные подтверждают противоопухолевую эффективность костномозговых предшественников дендритных клеток, стимулированных специфическими опухолеассоциированными антигенами, в том числе аутологичными опухолевыми клетками в апоптозе (см. Goldszmid R.S., Idouaga G., Bravo

A.I. et al. Dendritic cells charged with apoptotic cells induce long-lived protective CD4+ and CD8+ T cell immunity against B16 melanoma. - J. Immunology, 2003. - Vol. 171. - P. 5940-5947).

Известен способ противоопухолевой иммунотерапии больных солидными опухолями дендритными клетками, полученных из моноцитов периферической крови и нагруженных апоптотическими опухолевыми клетками (см. Qian K., Wang Y., Shi H. et al. The primary clinical trial of dendritic cell vaccine pulsed with apoptosis tumor cell in patients with malignant cancers. - J. Clinical Oncology, 2007, Vol. 25, No. 18S, p. 13509; см. Dhodapkar M.V., Dhodapkar K.M., Palucka A.K. Interaction of tumor cells with dendritic cells: balancing immunity and tolerance. - Cell Death and Differentiation, 2008, Vol. 15, pp. 39-50). Однако при применении такого лечения наблюдается до 15% эффективных ответов.

Прототипом нашего способа является противоопухолевая иммунотерапия ненагруженными костномозговыми предшественниками дендритных клеток (см. Liu H., Hin J., Tao X. et al. Immunity of unloaded dendritic cells in lung melanoma of mice. - J. Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2007, Vol. 27, No. 4, pp. 381-384).

Результатов клинического исследования, аналогичного нашему методу, при лечении больных с распространенными формами рака шейки матки в доступной литературе не обнаружено.

Среди современных направлений в области вакцинотерапии злокачественных опухолей следует отметить расширение нозологических форм, подлежащих этому методу лечения, а также оптимизацию методов получения дендритноклеточных вакцин и протоколов их применения.

Представляется значительной вероятностью того, что рак шейки матки, в возникновении которого, как известно, велика роль вирусной инфекции, в частности вируса простого герпеса человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, окажется чувствительным к иммунотерапии, например вакцинации дендритноклеточными вакцинами.

Технический результат настоящего изобретения состоит в улучшении непосредственных результатов инициального противоопухолевого лечения больных запущенными формами рака шейки матки, позволяющем перевести больных в операбельное состояние и выполнить хирургическое лечение в оптимальном объеме.

Указанный технический результат достигается за счет того, что через 10 дней после первого курса системной полихимиотерапии по схеме 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина в центр ромба Михаэлиса вводят внутрикожно 0,3 мл индифферентного физиологического раствора, затем во все вершины ромба Михаэлиса вводят по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 3000000, через 2 недели после введения первой вакцины аналогичным способом вводят вторую вакцину, таким образом, за два сеанса вакцинотерапии число дендритных клеток суммарно составляет 6000000, через один месяц после введения второй вакцины проводят второй курс системной полихимиотерапии по прежней схеме, через 10 дней после второго курса полихимиотерапии вводят аналогичным способом по 0,3 мл третью дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5000000, через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом вводят по 0,3 мл четвертую дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 5000000 клеток, таким образом, за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больная получает 10000000 клеток, через один месяц после введения четвертой вакцины проводят третий курс системной полихимиотерапии по прежней схеме, через 10 дней

после третьего курса полихимиотерапии аналогичным способом вводят по 0,3 мл пятую дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 10000000, через 2 недели после пятого введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом по 0,3 мл вводят шестую дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 10000000 клеток, таким образом, за 5 и 6 сеансы вакцинотерапии больная получает 20000000 клеток, за весь курс вакцинотерапии больным вводят 36000000 дендритных клеток, при этом за 3 курса системной полихимиотерапии больные получают 180 мг блеоцина и в зависимости от площади поверхности тела от 360 до 450 мг цисплатина.

Разработанный способ обладает изобретательским уровнем, так как явным образом не следует для специалиста из известного уровня развития медицины и дает возможность провести лечение запущенных форм рака шейки матки. В известных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом подобный способ не обнаружен.

Способ осуществляется следующим образом.

Периферическую венозную кровь забирали в стерильные 50-мл пробирки, содержащие антикоагулянт (K_3 - ЭДТА) и разбавляли равным объемом питательной среды RPMI-1640 (Панэко, Россия). Затем 10 мл полученной суспензии наслаивали на 3 мл «Ficoll-Raque 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, добиваясь очистки от других клеток.

Взвесь МНК вносили в стерильные 15 мл центрифужные пробирки, разбавляли 4-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 $3,5-7 \cdot 10^6$ 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 $1,5 \cdot 10^6$ 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 мононуклеаров 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-, CD1alow, CD83high, HLA-DRhigh, CD80high, CD86high, CCR7high).

Для введения ДК вакцины 1/2 клеток (от 5 до 10·10⁶), 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.

Лечение начинают с курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 10 дней после первого курса ПХТ вводят первую дендритно-клеточную вакцину в условиях процедурного кабинета отделения онкогинекологии после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика:

1) в центр ромба Михаэлиса вводят внутривенно 0,3 мл индифферентного физиологического раствора;

2) в вершины ромба Михаэлиса (4 точки) вводят по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины (суммарно 3000000 дендритных клеток на одно введение).

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 введения первой дендритно-клеточной вакцины вводят вторую дендритно-клеточную вакцину в той же дозировке - 3000000 клеток.

Всего за два сеанса вакцинотерапии больные получают 6000000 клеток.

Через 1 месяц после введения второй вакцины проводят второй курс полихимиотерапии (ПХТ) по прежней схеме.

Через 10 дней после второго курса ПХТ вводят третью по счету дендритно-клеточную вакцину в условиях процедурного кабинета отделения онкогинекологии после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика:

3) в центр ромба Михаэлиса вводят внутривенно 0,3 мл индифферентного физиологического раствора;

4) в вершины ромба Михаэлиса (4 точки) вводят по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины (суммарно 5000000 дендритных клеток на одно введение).

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 суммарной дозировке 5000000 дендритных клеток. Всего за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больные получают 10000000 клеток.

Всего проводят 3 курса ПХТ и 6 сеансов вакцинотерапии. При этом суммарная доза аутологичной дендритно-клеточной вакцины при 5 и 6 введении составляет уже по 10000000 клеток, таким образом, за 5 и 6 сеансы вакцинотерапии больные получают 20000000 дендритных клеток.

За весь курс вакцинотерапии (6 введений) больные получили 36000000 клеток, при этом за 3 курса ПХТ больные получили от 360 до 450 мг (в зависимости от площади поверхности тела) цисплатина и 180 мг блеоцина.

Приводим примеры реализации способа.

Пример 1

Больная Б., 1987 г.р., обратилась в КДО РНИОИ в июне 2015 с жалобами на контактные и спонтанные кровотечения из влагалища, боли внизу живота, отеки левой

нижней конечности, головокружения, одышку при ходьбе, выраженную слабость, большую половину дня проводит в постели.

Из анамнеза: считает себя больной с марта 2015 г., когда появились контактные кровомазания из влагалища. С начала июня 2015 г. появились боли внизу живота, отечность левой нижней конечности.

18.06.2015 обратилась к гинекологу по месту жительства (до этого не обращалась к гинекологу в течение 6 лет). Взята биопсия (гистологический анализ пересмотрен в РНИОИ): плоскоклеточный рак. Самостоятельно обратилась в КДО РНИОИ.

St. genitalis: вся шейка матки поражена большой экзофитной опухолью с переходом на передний свод, опухоль более 6 см в диаметре, пролабирует в просвет влагалища до границы нижней и средней трети (экзофитный компонент опухоли около 7 см в длину) с участками распада.

Пальпаторно: шейка матки гипертрофирована, тело матки обычной величины и консистенции, относительно подвижное, придатки с обеих сторон около 7 см в диаметре, тугоэластической консистенции, справа инфильтрация параметрия, не достигающая стенки таза, слева - инфильтрация параметрия до стенки таза, влагалищные своды инфильтрированы, передний свод занят опухолью.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза 30.06.2015: структура миометрия шейки матки изменена - резко увеличена, в центральной части с переходом за пределы наружного зева многоузловой опухолевый субстрат, деформирующий контуры шейки матки и переходящий в просвет влагалища объем шейки матки 320 см^3 , объем очага поражения 217 см^3 , параметры МАС в нисходящих ветвях маточных артерий: справа - 69,9 см/с, слева - 79 см/с, тип васкуляризации - смешанный; интенсивность опухолевого кровотока - высокая, параметры внутриопухолевого кровотока МАС 58,3 см/с, двусторонние кисты яичников (левый яичник 66·35 мм, правый яичник 70·23 мм), в малом тазу билатерально от матки гипо- и анэхогенные тазовые лимфоузлы (эхо-графически метастатического характера), печень без очаговых образований.

Цистоскопия от 30.06.2015: уретра проходима, устья щелевидные, в типичных местах, по задней стенке вдавление из вне больших размеров, слизистая над ним отечна, разглажена, прямого прорастания не выявлено.

Выполнено МРТ 30.06.2015: матка содержит комплекс признаков опухолевой инфильтрации на уровне верхней границы цервикального канала, миометрий структурен, матка отклонена кпереди, шейка матки неравномерна по сигналу, содержит комплекс МР-признаков активной инфильтративно растущей опухоли с наличием экстраорганного роста в параметральную клетчатку и в просвет влагалища.

Размеры шейки матки 89·81·89 мм, размеры опухоли 83·61·82 мм, стенки влагалища в нижней и средней трети не инфильтрированы, верхняя треть влагалища интимно прилежит к опухоли шейки матки, инфильтрирована, стенка мочевого пузыря в области основания гипоинтенсивна, однородна по сигналу, по толщине от 3 до 5 мм, МР-данных, доказывающих обструкцию мочеточников или развитие уретерогидронефроза, не выявлено, стенки прямой и сигмовидной кишки без признаков опухоли; выявлено активное метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов: слева до 15 мм, справа в конгломерате 32·37·31 мм, охватывают подвздошные сосуды без инвазии в них, МР-признаки инфильтрации параметральных пространств - справа не доходит до стенки таза, слева - до стенки таза.

СРКТ органов грудной клетки 30.06.2015: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, внутригрудные лимфоузлы не увеличены, плевра без

очаговых изменений.

Результаты лабораторных анализов

ОАК от 30.06.2015: гемоглобин = 45 г/л, эритроциты = $2,54 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП = 0,52, лейкоциты = $12,33 \cdot 10^9$ /л, СОЭ = 31 мм/час, палочкоядерные = 13%, сегментоядерные = 65%, эозинофилы = 5%, базофилы = 0%, моноциты = 5%, лимфоциты = 12%, тромбоциты = $519 \cdot 10^9$ /л.

Консультация гематолога 30.06.2015: анемия III степени вторичного генеза, реактивный тромбоцитоз; рекомендованы: препараты железа, инфузия компонентов крови, дезагреганты.

Биохимический анализ крови от 30.06.2015: общий билирубин 8,5 ммоль/л; АЛТ = 6,6; АСТ = 11; креатинин = 48 мкмоль/л; глюкоза = 5,28 ммоль/л, СРБ = 35,33 мг/л, общий белок = 72,7 г/л; мочевины = 1,8 ммоль/л.

ОАМ от 30.06.2015: патологических изменений не выявлено.

Выставлен диагноз: основной: (C53.8) рак шейки матки T_{3b}N₁M₀ гр. 2, экзофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, метастазы в тазовые лимфоузлы с двух сторон, инфильтрация параметрия до стенок таза с двух сторон. Осложнения основного заболевания: (D 63.0) анемия III степени вторичного генеза, (D 75.2) реактивный тромбоцитоз, (N13.3) гидронефроз справа.

Консилиумом РНИОИ в составе онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта лечение решено начать с проведения неoadъювантных курсов полихимиотерапии по схеме «цисплатин 75 мг/м² и блеомицин 60 мг», чередующихся с введением аутологичной дендритно-клеточной вакцины, в суммарной дозе 36000000 дендритных клеток.

Консультирована терапевтом 30.06.2015: анемия сложного генеза, миокардиодистрофия сложного генеза, химиотерапия возможна после восстановления уровня гемоглобина.

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.

02.07.2015 гемотрансфузия эритроцитарной массы - перелито 510 мл. Осложнений не отмечено.

03.07.2015 гемотрансфузия эритроцитарной массы - перелито 280 мл. Осложнений не отмечено.

ОАК от 06.07.2015: гемоглобин = 80 г/л, эритроциты = $3,68 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП = 0,65, лейкоциты = $10,89 \cdot 10^9$ /л, СОЭ = 27 мм/час, палочкоядерные = 13%, сегментоядерные = 54%, эозинофилы = 9%, базофилы = 0%, моноциты = 7%, лимфоциты = 17%, тромбоциты = $354 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови от 06.07.2015: общий билирубин 8,5 ммоль/л; креатинин = 45 мкмоль/л; глюкоза = 5,28 ммоль/л, СРБ = 35,33 мг/л, общий белок = 72,7 г/л; мочевины = 1,8 ммоль/л.

06.07.2015-07.07.2015 проведен первый курс ПХТ по схеме: 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина. Осложнений после введения химиопрепаратов нет.

Через 10 дней после первого курса ПХТ) введена первая дендритно-клеточная вакцина: в условиях процедурного кабинета отделения онкогинекологии, после

обработки кожи крестцовой области раствором антисептика, в зону ромба Михаэлиса введена аутологичная дендритно-клеточная вакцина: в центр ромба введен индифферентный физиологический раствор 0,3 мл внутривенно, в вершины ромба в 4 точки введено по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины (суммарно 3000000 дендритных клеток). Визуально реакции в виде папулы, гиперемия незначительная в месте введения препарата. Отмечено повышение температуры тела до 37,8°C в течение двух суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

Через 2 недели после введения первой дендритно-клеточной вакцины введена вторая дендритно-клеточная вакцина (введено 3000000 дендритных клеток). Реакция в виде гипертермии до 38,1°C в течение 2 суток после вакцинотерапии.

Суммарно за первое и второе введение введено 6000000 дендритных клеток.

Через 1 месяц после введения второй дендритно-клеточной вакцины проведен второй курс ПХТ по схеме: 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 10 дней после проведения второго курса ПХТ) введена третья дендритно-клеточная вакцина (введено 5000000 дендритных клеток).

Через 2 недели после введения третьей дендритно-клеточной вакцины введена четвертая дендритно-клеточная вакцина (введено 5000000 дендритных клеток).

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена кратковременная гипертермия (повышение температуры до 38°C в течение суток).

Суммарно за третье и четвертое введение введено 10000000 дендритных клеток.

Через 1 месяц после введения четвертой дендритно-клеточной вакцины проведен третий курс ПХТ по схеме: 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 10 дней после проведения третьего курса ПХТ введена пятая дендритно-клеточная вакцина (введено 10000000 дендритных клеток).

Через 2 недели после введения пятой дендритно-клеточной вакцины введена шестая дендритно-клеточная вакцина (введено 10000000 дендритных клеток).

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена кратковременная гипертермия (повышение температуры до 38°C в течение суток).

Суммарно за 5 и 6 введение больная получила 20000000 дендритных клеток.

Таким образом, за весь курс вакцинотерапии больной было введено 36000000 дендритных клеток, при этом за 3 курса полихимиотерапии больная получила 180 мг блеоцина и 450 мг цисплатина.

Больная субъективно отмечает изменения в общем состоянии: купирование болевого синдрома, нет тяжести внизу живота, нет болей и отеков в ногах, спонтанных кровянистых выделений из влагалища нет, отмечает умеренные ихорозные выделения из влагалища без неприятного запаха, прекратились головокружения, одышки нет, выполняет всю работу по дому, социально активна.

St. genitalis: влагалищная порция шейки матки сформирована; на передней губе имеется линейное опухолевое поражение на 12 часах условного циферблата с полиповидными опухолевыми разрастаниями, дефект достигает переднего свода; матка несколько больше нормы, обычной плотности, подвижна, придатки с двух сторон не исследуются, правый параметрий свободен, слева, в зоне нижней трети мочеоточника, в толщине широкой связки - незначительная инфильтрация тканей; своды освободились от опухоли.

МРТ органов малого таза 21.10.2015: опухоль шейки матки с четкими контурами по сравнению с исходным МР-статусом, размерами 24·25·24 мм, стенка влагалища не инфильтрирована, конгломерат подвздошных лимфоузлов справа 15·10·13 мм, слева

до 8 мм, яичники без признаков опухолевого поражения, в параметральной клетчатке справа опухолевой инфильтрации не выявлено, слева - участок остаточной опухолевой инфильтрации, прилежащий к матке, около 32 мм в длину - выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухоли шейки матки и подвздошных метастатических лимфоузлов, уменьшение опухолевой инфильтрации в параметральной клетчатке.

УЗИ органов малого таза и брюшной полости 23.10.2015: объем шейки матки от наружного до внутреннего зева 25 см³, размеры очага поражения 11 см³, параметры МАС в нисходящих ветвях маточных артерий: справа - 37,8 см/с, слева - 40 см/с, тип васкуляризации - интранодулярный; интенсивность опухолевого кровотока - средняя, параметры внутриопухолевого кровотока МАС 36,7 см/с, в подвздошной области справа мелкие лимфатические узлы до 10 и 14 мм.

Результаты лабораторных анализов

ОАК от 22.10.2015: гемоглобин = 107 г/л, эритроциты = $3,64 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП = 0,88, лейкоциты = $4,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ = 10 мм/час, палочкоядерные = 4%, сегментоядерные = 51%, эозинофилы = 2%, базофилы = 0%, моноциты = 8%, лимфоциты = 35%, тромбоциты = $194 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови от 22.10.2015: общий билирубин 8,5 ммоль/л; АЛТ = 26,78; АСТ = 27,68; амилаза = 37,7; креатинин = 62,7 мкмоль/л; глюкоза = 4,96 ммоль/л, СРБ = 4,2 мг/л, общий белок = 83,1 г/л; мочевины = 3,49 ммоль/л.

В ОАМ от 22.10.2015 патологических изменений не выявлено.

Выставлен диагноз:

- до лечения: (C53.8) рак шейки матки T_{3b}N₁M₀ гр. 2, экзофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, метастазы в тазовые лимфоузлы с двух сторон, инфильтрация параметрия до стенок таза с двух сторон. Осложнения основного заболевания: (D 63.0) анемия III степени вторичного генеза, (D 75.2) реактивный тромбоцитоз, (N13.3) гидронефроз справа;

- после 3 неоадьювантных курсов ПХТ и 6 курсов специфической иммунотерапии: (C53.8) рак шейки матки T_{3b}N₁M₀ гр. 2, экзофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, отдельные увеличенные тазовые лимфатические узлы слева, полная регрессия параметральных инфильтратов; полное восстановление функции почки справа. Уменьшение объема первичной опухоли более 75%. Восстановление гематологических показателей до нормы.

Консилиумом РНИОИ рекомендован хирургический этап лечения в объеме расширенной нервосберегающей экстирпации матки с придатками (PIVER 3, операция Вертгейма).

Пример 2

Больная С., 1958 г.р., обратилась в КДО РНИОИ в июне 2015 с жалобами на боли внизу живота, боли в пояснице.

Из анамнеза: в 1982 году удалено тело матки с маточными трубами по поводу лейомиомы. В мае 2015 г. при очередном профилактическом осмотре выявлена патология шейки матки.

St. genitalis: культя шейки матки поражена эндофитной опухолью; экзоцервикс бугристый, наружный зев приоткрыт, выделения ихорозные, экзоцервикс контактно и спонтанно не кровоточит; на месте удаленных матки и придатков патологических образований нет; своды сглажены, правый боковой свод и задний свод

инфильтрированы, левый боковой свод укорочен, инфильтрация параметральной клетчатки слева, не достигающая до стенки таза, инфильтрация крестцово-маточных связок.

Произведена биопсия шейки матки (№8335/15): (анализ пересмотрен в РНИОИ) - железисто-плоскоклеточный рак, опухолевые тромбы в просвете сосудов.

Выполнено МРТ 14.06.2015: состояние после удаления тела матки с маточными трубами, шейка матки 25·27·50 мм (33,8 см³), МРТ картина опухоли в культе шейки матки с экстраорганный инвазией и вовлечением верхней трети влагалища, возможно вовлечение стенки прямой кишки по переднему контуру без формирования свищей, МРТ признаки метастатического поражения подвздошных лимфоузлов.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости и малого таза 15.06.2015: объем шейки матки 30 см³, размеры очага поражения 17 см³, параметры МАС в нисходящих ветвях маточных артерий: справа - 50 см/с, слева - 49,6 см/с, тип васкуляризации - интранодулярный; интенсивность опухолевого кровотока - средняя, параметры внутриопухолевого кровотока МАС 28,6 см/с, в малом тазу по заднему своду и несколько слева гипозоногенный участок инфильтративного типа до 25 мм, гиперплазия тазовых лимфоузлов (эхо-графически метастатического характера), печень без метастатических очагов.

СРКТ органов грудной клетки 09.06.2015: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, в легких обогащение и сетчато-петлистая деформация легочного рисунка, корни легких структурны, не расширены, синусы свободны, куполы диафрагмы с четкими контурами, сердце - увеличение левого желудочка, аорта развернута.

Цистоскопия от 09.06.2015: уретра проходима, устья щелевидные, в типичных местах, по задней стенке вдавление извне больших размеров, слизистая над ним бледно-розового цвета, прорастания не выявлено.

Результаты лабораторных анализов

ОАК от 02.07.2015: гемоглобин = 131 г/л, эритроциты = $4,74 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП = 0,83, лейкоциты = $8,83 \cdot 10^9$ /л, СОЭ = 13 мм/час, палочкоядерные = 12%, сегментоядерные = 40%, эозинофилы = 2%, базофилы = 0%, моноциты = 7%, лимфоциты = 39%, тромбоциты = $320 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови от 02.07.2015: общий билирубин 11,4 ммоль/л; АЛТ = 24,7; АСТ = 18,2; амилаза = 42,3; креатинин = 51 мкмоль/л; глюкоза = 6,73 ммоль/л, СРБ = 12,4 мг/л, общий белок = 73,5 г/л; мочевины = 3,99 ммоль/л.

В ОАМ от 02.07.2015 патологических изменений не выявлено.

Выставлен диагноз: рак культы шейки матки Т3bN1M0 гр. 2, эндофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, метастатическое поражение тазовых лимфоузлов.

Консилиумом РНИОИ в составе онкогинеколога, радиолога и химиотерапевта лечение решено начать с проведения неoadъювантных курсов полихимиотерапии по схеме «цисплатин 75 мг/м² и блеоцин 60 мг», чередующихся с введением аутологичной дендритно-клеточной вакцины.

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.

02.07.2015-03.07.2015 проведен первый курс ПХТ по схеме: суммарно введено 75

мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 2 недели после первого курса ПХТ введена первая дендритно-клеточная вакцина: в условиях процедурного кабинета отделения онкогинекологии, после обработки кожи крестцовой области раствором антисептика, в зону ромба Михаэлиса введена аутологичная дендритно-клеточная вакцина (в центр ромба введен индифферентный физиологический раствор 0,3 мл внутривенно), в вершины ромба (в 4 точки) введено по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины (суммарно введено 3000000 дендритных клеток).

Визуально реакции в виде папулы, гиперемия незначительная в месте введения препарата. Отмечено повышение температуры тела на 1,5-2°C в течение двух суток после введения вакцины. Аллергических реакций, как и других нежелательных побочных явлений, не зафиксировано.

Через 2 недели после введения первой дендритно-клеточной вакцины введена вторая дендритно-клеточная вакцина (введено 3000000 дендритных клеток).

Через 1 месяц после введения второй дендритно-клеточной вакцины проведен второй курс ПХТ по схеме: суммарно введено 140 мг цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 10 дней после проведения второго курса ПХТ введена третья дендритно-клеточная вакцина (суммарно введено 5000000 дендритных клеток).

Через 2 недели после введения третьей дендритно-клеточной вакцины введена четвертая дендритно-клеточная вакцина (суммарно введено 5000000 дендритных клеток).

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена кратковременная гипертермия (повышение температуры не более чем на 2°C по сравнению с обычной температурой тела).

Суммарно за третье и четвертое введение введено 10000000 дендритных клеток.

Через 1 месяц после введения четвертой дендритно-клеточной вакцины проведен третий курс ПХТ по схеме: 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина.

Через 10 дней после проведения третьего курса ПХТ введена пятая дендритно-клеточная вакцина (введено 10000000 дендритных клеток).

Через 2 недели после введения пятой дендритно-клеточной вакцины введена шестая дендритно-клеточная вакцина (введено 10000000 дендритных клеток).

Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена кратковременная гипертермия (повышение температуры до 38°C в течение суток).

Суммарно за 5 и 6 введение больная получила 20000000 дендритных клеток.

Таким образом, за весь курс вакцинотерапии больной было введено 36000000 дендритных клеток, при этом за 3 курса полихимиотерапии больная получила 180 мг блеоцина и 360 мг цисплатина.

St. genitalis: культя шейки матки сократилась в размерах, подвижна. Эктоцервикс гладкий, бледно-розового цвета, за исключением очага гиперемии около 7 мм в диаметре, расположенном на передней губе вокруг наружного зева. Выделения слизистые. На месте удаленных матки и придатков патологических образований нет. Своды сглажены, не инфильтрированы, параметрии свободны.

УЗИ органов малого таза и брюшной полости: объем шейки матки 18 см³, размеры очага поражения 10,6 см³, параметры МАС в нисходящих ветвях маточных артерий: справа - 44,1 см/с, слева - 39,8 см/с, тип васкуляризации - интранодулярный; интенсивность опухолевого кровотока - низкая, параметры внутриопухолевого кровотока МАС 11-17,9 см/с, в малом тазу патологические образования не определяются, забрюшинные лимфоузлы (в т.ч. тазовые) не увеличены.

МРТ органов малого таза: МРТ-признаки опухолевого образования в области
 культы шейки матки, неоднородной по МР-сигналу размерами 8·9·16 мм (11,52 см³),
 данных за прорастание в окружающие ткани нет, стенки влагалища не
 инфильтрированы, визуализируемые отделы прямой и сигмовидной кишок без признаков
 5 опухоли, внутритазовые и паховые лимфоузлы без признаков метастатического
 поражения.

Результаты лабораторных анализов

ОАК от 23.10.2015: гемоглобин = 123 г/л, эритроциты = $4,14 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП = 0,89,
 10 лейкоциты = $7,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ = 16 мм/час, палочкоядерные = 15%, сегментоядерные =
 45%, эозинофилы = 2%, базофилы = 0%, моноциты = 7%, лимфоциты = 34%, тромбоциты
 = $254 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови от 23.10.2015: общий билирубин 11,4 ммоль/л; АЛТ =
 22,7; АСТ = 19,2; амилаза = 42,5; креатинин = 58,5 мкмоль/л; глюкоза = 6,31 ммоль/л,
 15 СРБ = 1,03 мг/л, общий белок = 69,2 г/л; мочевины = 4,01 ммоль/л.

В ОАМ от 23.10.2015 патологических изменений не выявлено.

Диагноз:

- до лечения: рак культы шейки матки T3bN1M0 гр. 2, эндофитная форма, влагалищно-
 20 параметральный вариант, метастатическое поражение тазовых лимфоузлов; подозрение
 на вовлечение в процесс стенки прямой кишки;

- после лечения, объективно: (С53.8) рак культы шейки матки T3bN1M0 гр. 2,
 эндофитная форма, влагалищно-параметральный вариант, состояние после 3
 неoadъювантных курсов ПХТ и 6 курсов специфической иммунотерапии; регрессия
 25 первичной опухоли в 3 раза, полная регрессия метастазов в лимфатические узлы,
 регрессия параметрального инфильтрата, освобождение стенки прямой кишки.

Консилиумом РНИОИ, учитывая уменьшение первичного опухолевого очага в 3
 раза, освобождение параметральной и парацервикальной клетчатки от опухолевой
 инфильтрации, отсутствие данных за метастатическое поражение тазовых лимфатических
 30 узлов, освобождение из опухолевого инфильтрата стенки прямой кишки, принято
 решение о целесообразности выполнения хирургического этапа лечения.

Больной выполнена расширенная экстирпация культы шейки матки с верхней третью
 влагалища и тазовой лимфаденэктомией.

Послеоперационный гистологический анализ: умеренно-дифференцированный
 35 железисто-плоскоклеточный рак с инвазией в стенку культы шейки матки 12 мм при
 толщине стенки 2 см; обширная лимфолейкоцитарная инфильтрация; линия резекции
 имеет обычное строение; в маточных трубах атрофия слизистой оболочки, склероз
 подслизистого слоя, в яичниках гладкостенные кисты (текоматоз, признаки
 склерозирования); в лимфоузлах отмечена IV степень лекарственного патоморфоза -
 40 синусовый гистиоцитоз, очаговый липоматоз, отложение гомогенных эозинофильных
 масс; метастазов не выявлено.

Учитывая выраженный клинический эффект от проведенного в неoadъювантном
 режиме лечения, консилиумом РНИОИ в составе онколога, радиолога и химиотерапевта
 решено завершить комплексное лечение курсом адъювантной сочетанно-лучевой
 45 терапии.

Данным способом было пролечено 7 больных.

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:

- осуществить эффективное инициальное противоопухолевое лечение больным с местно-распространенным раком шейки матки T1-3N1M0, в том числе имеющим метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, низкие гематологические показатели и поражение мочевыводящих путей с не подтвержденной опухолевой инвазией;
- перевести больных в операбельное состояние и выполнить хирургическое лечение в оптимальном объеме.

10

(57) Формула изобретения

Способ лечения больных местно-распространенным раком шейки матки, заключающийся в том, что через 10 дней после первого курса системной

15

полихимиотерапии по схеме 75 мг/м² цисплатина, 60 мг блеоцина в центр ромба Михаэлиса вводят внутривенно 0,3 мл индифферентного физиологического раствора, затем во все вершины ромба Михаэлиса вводят по 0,3 мл аутологичной дендритно-клеточной вакцины, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 3000000, через 2 недели после введения первой вакцины аналогичным способом вводят

20

вторую вакцину, таким образом, за два сеанса вакцинотерапии число дендритных клеток суммарно составляет 6000000, через один месяц после введения второй вакцины проводят второй курс системной полихимиотерапии по прежней схеме, через 10 дней после второго курса полихимиотерапии вводят аналогичным способом по 0,3 мл третью дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 5000000, через 2 недели после третьего введения дендритно-клеточной

25

вакцины аналогичным способом вводят по 0,3 мл четвертую дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 5000000 клеток, таким образом, за 3 и 4 сеансы вакцинотерапии больная получает 10000000 клеток, через один месяц после введения четвертой вакцины проводят третий курс системной полихимиотерапии по прежней схеме, через 10 дней после третьего курса полихимиотерапии аналогичным способом

30

вводят по 0,3 мл пятую дендритно-клеточную вакцину, при этом суммарно количество дендритных клеток составляет 10000000, через 2 недели после пятого введения дендритно-клеточной вакцины аналогичным способом по 0,3 мл вводят шестую дендритно-клеточную вакцину в суммарной дозировке 10000000 клеток, таким образом, что за 5 и 6 сеансы вакцинотерапии больная получает 20000000 клеток, за весь курс

35

вакцинотерапии больным вводят 36000000 дендритных клеток, при этом за 3 курса системной полихимиотерапии больные получают 180 мг блеоцина и в зависимости от площади поверхности тела от 360 до 450 мг цисплатина.

40

45