

С.Ю. Скляр

Інститут онкології  
АМН України, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак молочної залози, протипухлинна аутовакцина, ефективність лікування, якість життя хворих.

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ АУТОВАКЦИНОТЕРАПІЇ

**Резюме.** Проаналізовано результати використання протипухлинної аутовакцини (ПАВ), яку виготовляли шляхом оброблення аутологічних пухлинних клітин продуктами синтезу *B. subtilis* 7025 у 245 хворих на рак молочної залози. Встановлено, що включення ПАВ до комплексного лікування як ад'ювантного методу протипухлинної терапії підвищує ефективність останньої (сприяє зниженню частоти рецидивів та метастазів, а також підвищує показники виживаності), поліпшує якість життя хворих порівняно з такими у 261 пацієнтки, яких лікували традиційними методами.

Останнім часом у всьому світі відзначають підвищення захворюваності та смертності від раку молочної залози (РМЗ), який займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок. У країнах СНД щорічно реєструють 510 000 жінок, які захворіли на РМЗ. В Україні захворюваність на РМЗ у 2003 р. становила 58,9 на 100 000 жіночого населення [1, 2]. Смертність від РМЗ за останні 10 років поступово підвищується, середнє число загублених років життя однією померлою становить 20,6 років, тобто 53% усіх втрат продуктивних груп жіночого населення України [1, 2]. Все це зумовлює актуальність проблеми розробки нових методів протипухлинної терапії, спрямованих на підвищення ефективності лікування. Сучасна тактика лікування хворих на РМЗ базується на проведенні комплексного впливу, який включає хірургічне втручання, променеву, хіміо-, гормонотерапію та інші методи [5, 12, 13]. Досить тривалий час увагу дослідників привертає перспектива застосування на різних етапах імунотерапії (ІТ) [15, 16], яка має сприяти імунореабілітації під час та після протипухлинного лікування; пригніченню росту, знищенню залишкових злоякісних клітин, а також створенню умов для профілактики розвитку на фоні імунної недостатності нових пухлинних осередків [3, 4, 6]. Слід зазначити, що результати досліджень ефективності застосування різних методів ІТ при РМЗ досить суперечливі, неповні і в ряді випадків маловтішні. Зокрема, при включенні неспецифічних імуномодуляторів (левомізолу, БЦЖ, АЦС тощо) у схеми комплексної терапії пацієнток з РМЗ виявлено як поліпшення результатів лікування, так і відсутність ефекту [17–19]. Більш виражені результати дало використання в післяопераційний період біологічно активних факторів тимусу, яке сприяло подовженню 5-річної виживаності хворих на РМЗ [14, 20, 22]. В останні роки ведуться дослідження ефективності застосування при комплексному лікуванні хворих на РМЗ цитокінів (інтерлейкіну-2, інтерферону), методів адаптивної ІТ, МКАТ та вакцинотерапії [14, 21, 22]. По-

передні результати клінічних випробувань свідчать про перспективність застосування зазначених імунотерапевтичних підходів. Найбільш вивчено аутологічні вакцини, імуногенність яких посилена за допомогою хімічної модифікації гаптенами, непатогенними вірусами, мікробними антигенами тощо. Отримані результати, що підтверджують позитивний вплив застосування вакцинотерапії на ефективність лікування деяких злоякісних новоутворень. Зокрема, позитивні результати використання аутовакцин зареєстровано при лікуванні хворих на колоректальний рак, меланому, рак нирок, рак шлунка, рак легені [6, 9–11].

Результати експериментальних та клінічних досліджень дозволили нам розпочати роботи щодо використання протипухлинної аутовакцини (ПАВ), розробленої дослідниками Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [6, 7] при лікуванні хворих на РМЗ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2001–2003 рр. у відділенні пухлин молочної залози Інституту онкології АМН України спільно з ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України розроблено та впроваджено в клінічне застосування методіку лікування хворих на РМЗ з використанням аутовакцинотерапії [7].

ПАВ виготовляли з аутологічних пухлинних клітин, виділених із резецированої пухлини. Матеріал для виготовлення ПАВ отримували під час операції: в стерильних умовах вирізали фрагмент тканини пухлини розміром приблизно 1–2 см<sup>3</sup> в найбільш активній зоні її росту; матеріал заморожували при температурі –20–35 °С. Вакцину виготовляли за оригінальною методикою в ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України шляхом оброблення механічно подрібненої пухлинної тканини фільтратом культуральної рідини *B. subtilis* 7025 [6, 7]; клінічне випробування таких ПАВ дозволене МОЗ України (дозвіл Вченої медичної

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ради МОЗ України на застосування протипухлинної аутовакцини, протокол № 43 від 28 квітня 2000 р.).

ПАВ вводили на 7-му добу після операції підшкірно в 3 точки на відстані 3–4 см від хребта на рівні лопатки, рівномірно розподіляючи її об'єм. Курс вакцинотерапії складався з 3 ін'єкцій — 1–3; 2–4; 3–5 мл з 5-добовим інтервалом. Ревакцинацію проводили однократним введенням 3 мл аутовакцини через 3 міс після останньої вакцинації. Сумарна доза введеної ПАВ за білком становила 180–220 мг. Вакцину зберігали при температурі –20 °С, розморожуючи безпосередньо перед введенням хворим.

За розробленою методикою з використанням ПАВ пройшли лікування 245 хворих (1-ша група). Розподіл хворих, які отримали аутовакцину за критеріями TNM та стадіями пухлинного процесу, наведено в табл. 1. Для зіставлення результатів терапії хворих за розробленою методикою з результатами лікування РМЗ традиційними методами під наглядом були пацієнтки, які отримали аналогічне протипухлинне лікування (системна неoad'ювантна та ад'ювантна поліхіміотерапія, післяопераційне опромінення регіонарних зон) без вакцинотерапії (261 хвора, 2-га група).

Таблиця 1  
Розподіл хворих на РМЗ за критеріями TNM

Стадія процесу	Група			
	1-ша		2-га	
	п	%	п	%
T1N0M0 (I)	13	5,3	2	0,8
T0_2N0–T1N1M0 (IIA)	97	39,6	88	33,7
T2N1–T3N0M0 (IIB)	64	26,1	96	36,8
T3N1–T0_3N2M0 (III)	71	29,0	75	28,7
Всього	245	100,0	261	100,0

Групи хворих, включених у дослідження, були зіставні за віком, наявністю супутньої патології, стадіями захворювання та видами оперативних втручань. При РМЗ I стадії виконували органозберігаючу операцію з видаленням лімфатичних вузлів, при ІА–ІІБ стадії — мастектомію за Петі, Маденом, при ІІІ стадії — мастектомію за Холстедом. Видаляли молочну залозу з пухлиною, малий, великий (при розповсюдженому процесі) грудні м'язи, всі групи регіонарних лімфовузлів — підкрильцеві, підключичні та підлопаткові. У схему системної неoad'ювантної хіміотерапії включали доксорубіцин (по 30 мг/м<sup>2</sup> площі тіла сумарно до 100 мг), метотрексат (по 30 мг/м<sup>2</sup> — до 100 мг), флуороурацил (по 750 мг/м<sup>2</sup> — до 2500 мг) та циклофосфамід (по 600 мг/м<sup>2</sup> — до 2000 мг).

Усі пухлини були морфологічно верифіковані — аденокарциноми з різними ступенями диференціювання. Після операції проводили вивчення їх патологогістологічної структури (табл. 2).

Таблиця 2  
Розподіл хворих за морфологічною структурою РМЗ

Морфологічна структура РМЗ	Група			
	1-ша		2-га	
	п	%	п	%
Аденокарцинома інфільтруюча	186	75,9	201	77,1
Аденокарцинома слизова	1	0,4	0	
Рак протоковий інфільтруючий	17	6,9	19	7,3
Аденокарцинома скірозна	26	10,6	28	10,7
Аденокарцинома солідна	15	6,2	13	4,9
Всього	245	100,0	261	100,0

Для виживаності хворих та для віддалених результатів велике значення має морфологічна структура РМЗ. За даними літератури і нашими власними найгірший прогноз РМЗ відмічено при інфільтруючій аденокарциномі, слизових, скірозних та солідних формах РМЗ. В обох групах кількість хворих із поганим прогнозом за морфологічною структурою пухлин була однаковою (93,1 та 92,7%).

Лабораторні дослідження крові хворих проводили тричі: на 7-му–10-ту добу після операції (до вакцинації), через 5–7 діб після 3-го введення ПАВ та через 5–7 діб після ревакцинації.

Протягом 3 наступних років учасники дослідження були під наглядом у клініці Інституту онкології АМН України.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні аутовакцинотерапії в післяопераційний період у хворих на РМЗ отримано найближчі результати. У 41 (16,7%) пацієнтки виявлені пірогенні реакції транзиторного характеру (підвищення температури тіла до 37,5 °С через 2–3 год після введення ПАВ протягом 4–6 год). Відмічені реакції після проведеної симптоматичної терапії проходили без ускладнень. Також виявлено, що 27 (11,0%) із 245 хворих скаржилися на біль у місці введення ПАВ протягом 6–8 год, що усувалася після прийому знеболювальних засобів. Слід зазначити, що у 3 пацієнток після 1-ї та 2-ї ін'єкції ПАВ виявлено підвищення температури тіла до 38,0 °С з подальшим утриманням субфібрильної температури (37,0–37,2 °С) протягом 4–5 днів. В 1 хворої відмічено алергічну реакцію (слабкого ступеня після 1-го введення ПАВ, середнього — після 2-го введення ПАВ). 3-тє введення ПАВ у цієї хворої не проводили. Надалі всім хворим перед введенням ПАВ проводили шкірну пробу (реакцію гіперчутливості уповільненого типу) з метою прогнозування алергічних реакцій та своєчасного введення антигістамінних препаратів.

Хворі, які в післяопераційний період приймали ПАВ, змогли отримати всі необхідні курси протипухлинної ад'ювантної поліхіміотерапії та опромінення регіонарних зон. Не було зареєстровано жодного випадку міелосупресії (анемії чи нейтропенії). Виявлено, що використання ПАВ поліпшує самопочуття і стан хворих, дозволяє провести протипухлинне лікування в повному обсязі, що може надалі позитивно відобразитися на результатах лікування і підвищити його ефективність. У 2-й групі хворих випадки лейкопенії виявлено у 76 (29,1%) пацієнток. Хворі цієї групи потребували перерви в ад'ювантному лікуванні та прийому колонієстимулюючих препаратів (що значно підвищувало вартість і тривалість лікування). Іноді протипухлинне лікування затримувалося впродовж місяця, що може негативно впливати на результати комплексного лікування цих хворих у цілому.

Використання ПАВ після курсу хіміо- та променевої терапії дозволило одночасно із стимуляцією протипухлинного імунітету швидше та ефективніше подолати розвиток цитопенічних станів. Відомо, що при проведенні специфічної імунотерапії ПАВ відбуваються зміни в показниках гемопоезу, які є відносними критеріями для оцінки ефективності та переносимості цього методу лікування. Показники периферичної крові при комплексному лікуванні РМЗ у хворих 1-ї та 2-ї груп наведені в табл. 3.

**Таблиця 3**  
Показники периферичної крові на фоні комплексного лікування хворих на РМЗ із використанням ПАВ та при стандартному лікуванні

Показники гемопоезу	Група			
	1-ша		2-га	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Гемоглобін, г/л	106,8 ± 1,2	116,0 ± 3,0*	126,3 ± 3,7	125,1 ± 3,3
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,2 ± 0,7	7,9 ± 1,1*	6,1 ± 0,9	3,3 ± 1,2
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	223 ± 2,1	243 ± 2,5*	202 ± 4,3	200 ± 4,7

\* $p < 0,5$  відносно показників до лікування.

При оцінці впливу ПАВ можна відзначити позитивні зміни в 1-й групі і підвищення після специфічної імунотерапії вмісту гемоглобіну, лейкоцитів і тромбоцитів. У 2-й групі показники гемоглобіну і тромбоцитів залишилися майже без змін, а вміст лейкоцитів знизився на 8%. Підвищення вмісту лейкоцитів і тромбоцитів у периферичній крові у хворих 1-ї групи, як вже зазначалось, є позитивним для проведення променевої терапії чи ад'ювантних курсів поліхіміотерапії.

Таким чином поєднання ПАВ з іншими методами протипухлинного лікування (поліхіміотерапія, хірургічне втручання, променева терапія, гормонотерапія) надає можливість у повному обсязі проводити комплексне лікування за рахунок посилення регенераторних властивостей кровотворних ростків, що запобігає розвитку цитопенічних станів. Комплексне лікування хворих на РМЖ з використанням ПАВ малотравматичне, легко переноситься хворими, не має протипоказань і не потребує великих економічних витрат, дозволяє провести весь обсяг необхідних протипухлинних заходів за рахунок позитивного впливу на кровотворення.

У процесі досліджень оцінювали вплив аутовакцинотерапії на стан імунної системи хворих, які отримували комплексне лікування з приводу РМЗ. На 7-му–10-ту добу після операції у хворих на РМЗ обох груп виявили підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові та дисімунглобулінемію. Посилення міграції лейкоцитів крові в присутності аутоплазми (ІМЛ > 110%) характерне для тих випадків, коли плазма крові виявляє блокуючі властивості. При визначенні ІМЛ до лікування виявлено деяке його підвищення у хворих 2-ї групи (до  $122,1 \pm 6,2\%$ ), на відміну від такої у 1-й групі ( $77,15 \pm 20,10\%$ ).

Під впливом протипухлинного лікування у 2-й групі визначилася тенденція до нормалізації зазначених показників. Так, знизилась до норми рі-

вень імунних комплексів та концентрація ІgА і ІgМ, а також вміст блокуючих факторів у крові (ІМЛ знизився з  $122,1 \pm 6,2$  до  $89,7 \pm 6,6\%$ ). У 1-й групі після 3-ї ПАВ підвищився вміст імунних комплексів у сироватці крові (з  $2,50 \pm 0,35$  до  $3,5 \pm 0,30$  г/л;  $p < 0,05$ ), а потім поступово знизився до рівня, виявленого у практично здорових людей (до  $1,90 \pm 0,40$  г/л). Суттєвих змін концентрації імунoglobulinів окремих класів у обстежених нами хворих 1-ї групи не було ( $p > 0,05$ ). Під час застосування ПАВ дещо підвищився ІМЛ в присутності аутоплазми та аутовакцини, а в присутності поліклонального мітогена (ФГА) ІМЛ дещо знизився ( $p > 0,05$ ).

Лікування з використанням ПАВ сприяло суттєвому підвищенню функціональної активності Т-лімфоцитів: рівень РБТЛ підвищився до такого у практично здорових людей як в присутності ФГА, так і аутовакцини. Функціональну активність Т-лімфоцитів відображає також і їх здатність до стимуляції *in vivo*. При постановці шкірної проби з аутовакциною, розведеною 1 : 10, встановлено збільшення площі еритеми через 24 год (з  $8,26 \pm 2,03$  до  $18,49 \pm 3,89$  см<sup>2</sup>) після вакцинації, що свідчить про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів хворих, які отримували у схемі протипухлинного лікування ПАВ.

Інформативними показниками, які характеризують потенціальну здатність системи імунітету до адекватної імунної відповіді, є кількість Т (CD3)-лімфоцитів, їх субпопуляцій (Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), співвідношення CD4/CD8 та В (CD19)-лімфоцитів. Важливу роль у протипухлинній резистентності організму відіграють ПК (CD16-лімфоцити). Велика увага приділяється також дослідженню експресії на Т-лімфоцитах HLA-DR (мембранного білка, що бере участь у презентації антигенів Т-лімфоцитами і експресується на активованих Т-хелперах та цитотоксичних Т-лімфоцитах), а також експресії CD11b-рецептора С3-компонента комплемента, що відображає функціональну активність клітин у відповідь на активацію. Встановлено, що до лікування у хворих була суттєво зниженою абсолютна кількість лімфоцитів всіх основних субпопуляцій та підвищеною відносна кількість HLA-DR(+)-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Імунотерапія не спричинила суттєвих змін імунотипічної характеристики лімфоцитів периферичної крові впродовж всього періоду спостереження; суттєво не відрізнявся від значень у практично здорових людей і імунорегляторний індекс — співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>.

Таким чином, у хворих на РМЗ виявлено порушення стану імунної системи, яке характеризується лімфоцитопенією, зменшенням абсолютної кількості основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові, підвищенням відносної кількості HLA-DR(+)-лімфоцитів, зниженням функціональної активності лімфоцитів периферичної крові. Введення ПАВ сприяло посиленню функціональної активності лімфоцитів хворих, що відзначали як у реакціях *in vitro* (РБТЛ), так і *in vivo* (в реакції гі-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

перчутливості уповільненого типу — РГУТ), та суттєво не впливало на імунотипічну характеристику лімфоцитів.

Вивчено та проаналізовано частоту і термін виникнення рецидивів і віддалених метастазів після проведення комплексного лікування з використанням ПАВ порівняно з традиційними методами лікування на підставі аналізу історій хвороб та амбулаторних карт пацієнтів, а також у результаті їх об'єктивного та фізикального обстежень (табл. 4, 5).

Таблиця 4

### Розподіл хворих при аналізі віддалених результатів лікування

Результати спостереження	Група			
	1-ша		2-га	
	п	%	п	%
Померли від генералізації процесу	20	8,2	78	29,9
Померли від інших захворювань	0	0	0	0
Вибули із спостереження	0	0	0	0
Перебувають під спостереженням	225	91,8	183	70,1
Всього	245	100,0	261	100,0

Таблиця 5

### Віддалені результати лікування

Результати спостереження	Група			
	1-ша		2-га	
	п	%	п	%
Рецидивів, метастазів немає	203	82,9	160	61,3
Померли	20	8,2	78	29,9
Рецидив захворювання	7	2,8	14	5,4
Генералізація процесу	15	6,1	9	3,4
Всього	245	100,0	261	100,0

Від прогресування пухлинного процесу в 1-й групі померли 20 (8,2%) хворих, у 2-й — 78 (29,9%); різниця результатів статистично достовірна ( $p \leq 0,05$ ). Генералізацію процесу на закінчення дослідження відмічено у 15 (6,1%) хворих 1-ї групи та у 9 (3,4%) хворих 2-ї групи. Найчастіше уражені органи при генералізації пухлинного процесу — печінка та кістки.

У 1-й групі пацієнтів частота виникнення локо-регіонарних рецидивів майже в 2 рази нижча, ніж у 2-й ( $p \leq 0,05$ ). В обох групах період виникнення рецидивів становив 16–18 міс. У хворих 1-ї групи частота генералізації пухлинного процесу (враховуючи померлих і тих, у кого виявлено метастази під час чергового обстеження), а саме виникнення віддалених метастазів практично у 2,5 рази менша, ніж у контрольній (14,3 та 33,3% відповідно).

Таблиця 6

### Вживаність після проведеного лікування

Стадія РМЗ	Вживаність, %					
	24 міс			36 міс		
	1-ша група	2-га група	p	1-ша група	2-га група	p
I–IIA	98,0 ± 2,3	92,0 ± 3,4	> 0,05	96,0 ± 2,1	84,0 ± 4,0	< 0,05
IIB	91,0 ± 4,0	90,0 ± 4,5	> 0,05	85,7 ± 5,0	79,0 ± 5,0	> 0,05
III	89,0 ± 5,1	88,3 ± 4,0	> 0,05	82,4 ± 6,0	65,0 ± 6,0	< 0,05

Віддалені результати лікування відображено також у табл. 6, 7 і на рисунку. Вживаність пацієнтів обох груп через 24 міс майже не відрізнялася при РМЗ IIB та III стадії і була на 6% кращою у хворих на РМЗ I–IIA стадії після використання ПАВ. Через 36 міс при всіх стадіях РМЗ показники виживаності в 1-й групі були кращими порівняно з такими у 2-й. Різниця показників залежно від стадії захворювання становила 12,0; 6,7 і 17,4% відповідно; найбільшу різницю виявлено при РМЗ III стадії. Медіана виживаності була більшою в 1-й групі на 4,1 міс і становила

48,4 порівняно із 44,3 міс у 2-й. Найбільшу різницю (6,3 міс) виявлено також при III стадії захворювання, що свідчить про ефективність запропонованої методики при більш поширеному пухлинному процесі.

Таблиця 7

### Показники медіани виживаності хворих на РМЗ після проведеного лікування

Стадія РМЗ	Медіана виживаності, міс	
	1-ша група	2-га група
IIA	53,4	50,4
IIB	48,9	46,1
IIIA	42,9	36,6
Всього	48,4	44,3

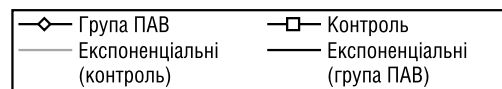
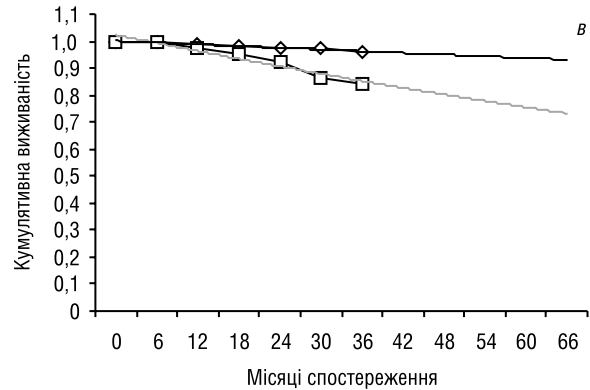
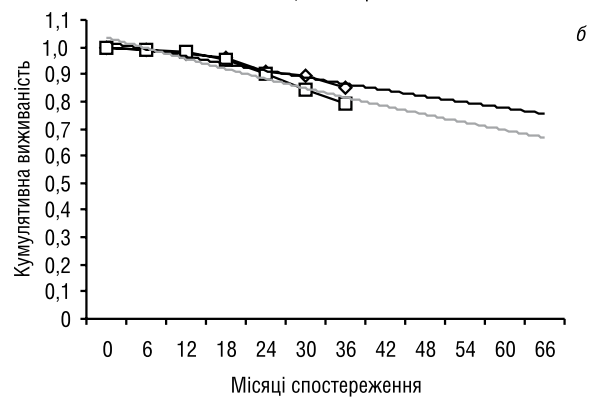
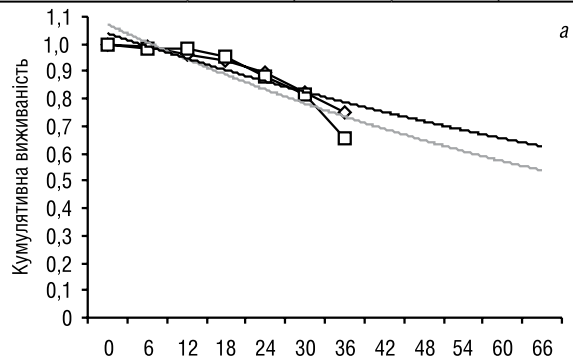


Рисунок. 3-річна виживаність хворих на РМЗ IIA (а), IIB (б), III (в) стадії після проведення лікування з використанням ПАВ і за традиційними методами

## ВИСНОВКИ

1. При аналізі найближчих результатів лікування хворих на РМЗ із застосуванням специфічної імунотерапії (аутовакцинотерапії) виявлено, що остання

сприяє зменшенню випадків мієлосупресії, що дозволяє провести комплексне лікування РМЗ в повному обсязі, поліпшує якість життя хворих і віддалені результати лікування.

2. Відзначено, що застосування ПАВ у комплексному лікуванні хворих на РМЗ сприяє зниженню порівняно з традиційними методами лікування частоти виникнення локорегіонарних рецидивів (2,8 та 5,4% відповідно) та віддалених метастазів (14,3 та 33,3% відповідно).

3. При застосуванні ПАВ у комплексному лікуванні хворих на РМЗ віддалені результати кращі, ніж при використанні стандартних схем протипухлинного лікування: підвищується 3-річна виживаність (при I–IIA стадії — на 12% ( $p < 0,05$ ), IIB стадії — на 6,7% ( $p > 0,05$ ), III стадії — на 17,4% ( $p < 0,05$ )); медіана виживаності хворих з IIIA стадією РМЗ збільшується при застосуванні ПАВ на 6,3 міс.

4. Комплексне лікування хворих на РМЗ з використанням ПАВ легко переноситься хворими, не має протипоказань, не потребує значних економічних витрат, дозволяє провести протипухлинне лікування в повному обсязі, зумовлює позитивний вплив на імунний статус та показники гемопоезу, підвищує ефективність лікування, покращує якість життя хворих. Одержані результати свідчать про перспективність використання ПАВ у лікуванні хворих на РМЗ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шалімов СО, Федоренко ЗП. Епідеміологічні та організаційні аспекти раку молочної залози в Україні. Вибрані лекції з мамології. Київ: 2004: 4–14.
2. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін. Рак в Україні, 2003–2004. Захворюваність, смертність, виживання, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Націон канцерреєстру України Київ: 2005; (6): 97.
3. Гаркави ЛХ, Квакина ЕБ. О перспективах сочетания противоопухолевой и антивакцинной терапии. Вопр онкологии 1995; 41 (2): 47–8.
4. Потебня ГП, Танасиенко ОА, Лисовенко ГС, Титова ГП. Эффективность противоопухолевых вакцин на основе цитотоксических лектинов бактериального происхождения. Укр хіміотерапевт журн 2001; (4): 29–32.
5. Семиглазов ВФ. Соотношение хирургического и системного лечения рака молочной железы. Вопр онкологии 2002; 48 (4–5): 505–7.
6. Потебня ГП. Розробка та підвищення ефективності протипухлинних аутовакцин, виготовлених на основі продуктів синтезу *B. subtilis* [Автореферат дис ... д-ра мед наук] ІЕПОР ім РЄ Кавецького НАН України. Київ, 2003. 39 с.
7. Потебня ГП, Лисовенко ГС, Черемшенко НЛ та ін. Патент 7А61К35/12, 38/01, 38/17 № 57869 Україна. Спосіб одержання протипухлинної аутовакцини. Опубл 15.07.2003. Бюл № 7.
8. Потебня ГП, Бендюг ГД, Скляр СЮ та ін. Використання протипухлинної аутовакцини при комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози. Укр хіміотерапевт журн 2003; 2 (17): 48–53.
9. Кірченко ОВ, Логвінова ІО, Чорний ВО та ін. Результати використання протипухлинної аутологічної вакцини у лікуванні хворих на рак шлунка. Сучасна гастроентер 2001; 2 (4): 75–7.
10. Потебня ГП, Смолянко ІІІ, Лисовенко ГС і др. Эффективность иммунотерапии аутовакциной при лечении больных раком легкого. Онкология 2000; 2 (3): 191–4.

11. Колесник ЕА, Потебня ГП, Кикоть ВА и др. Противоопухолевая аутовакцина в лечении больных с распространенным колоректальным раком. Онкология 1999; 1 (2): 104–8.

12. Семиглазов ВФ. Меняющаяся роль хирургического и системного лечения операбельного рака молочной железы. Матер 6-й Рос онкол конф. Москва, 2002: 10–2.

13. Бильнский БТ, Шпарик ЯВ. Рак молочной железы. В: Справочник по онкологии /Под ред СА Шалимова, ЮА Гриневича, ДВ Мясоедова/ Киев: Здоров'я, 2000: 351–66.

14. Гриневич ЮА. Аспекты клинической иммунологии опухолей. В: Справочник по онкологии /Под ред СА Шалимова, ЮА Гриневича, ДВ Мясоедова/ Киев: Здоров'я, 2000: 51–6.

15. Sivanandham M, Wallack MK. Immunology, serum markers, and immunotherapy of mammary tumors. Cancer of the Breast 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, 1995: 581–94.

16. Betzler M, Schreml W, Lang M, et al. Adjuvant intermittent chemoimmunotherapy for primary breast cancer: A prospective study with immunologic followup. R Fec Res Cancer Res 1982; 80: 185–91.

17. Treurniet-Donker AD, Meischke-de-Jongh ML, Van Putten WLJ. Levamisole as adjuvant immunotherapy in breast cancer. Cancer 1987; 59: 1590–3.

18. Kay RG, Mason BH, Stephens J, et al. Levamisole in primary breast cancer: A controlled study in conjunction with 1-phenylalanine mustard. Cancer 1983; 51: 1992–7.

19. Brinker H, Mouridsen HT, Anderson KW, et al. Increased breast-cancer recurrence rate after adjuvant therapy with levamisole. Lancet 1980; 2: 824–7.

20. Гриневич ЮА, Бендюг ГД. Ендокринна функція тимуса і тактика імунотерапії у хворих на рак молочної залози. Злоякісні новоутворення. Київ, 2002; 2: 42–3.

21. Жильчук ВС, Воронцова АІ. Интерферон у комплексному лікуванні хворих з місцево-поширеним раком молочної залози. Матер наук-практ конф «Проблеми онкоімунології: наукові та прикладні аспекти». Онкология 2003; 5 (2): 155.

22. Гриневич ЮА, Каменец ЛА, Бильнский БТ. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Киев: Здоров'я, 1990. 174 с.

## OUTCOMES OF COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS WITH THE USE OF AN AUTOVACCINE THERAPY

S. Y. Sklyar

**Summary.** Outcomes are analyzed of the use in 245 breast cancer patients of anti-tumor autovaccine (AAV) which was produced by way of treating autological tumor cells with synthesis products of *B. subtilis* 7025. It is established that AAV inclusion in the combined treatment as an adjuvant method of anti-tumor therapy improves its efficacy (by way of decreasing the incidence of relapses and metastases, as well as increasing the survival rate) and improves the patients' quality of life compared to the group of 261 patients who were treated with traditional methods.

**Key Words:** breast cancer, anti-tumor autovaccine, efficacy of treatment, patients' quality of life.

**Адреса для листування:**

Скляр С.Ю.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Інститут онкології АМН України