

**Г.П. Потебня, Г.С. Лісовенко, В.Ф. Чехун**

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

## **ШЛЯХИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ВАКЦИН СЕРІЇ ІЕПОР В КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ**



*Наведено огляд результатів клінічних досліджень ефективності протипухлинних вакцин, створених на основі препаратів аутологічних чи алогенних пухлинних клітин або їхніх лізатів. Наведені основні результати клінічних досліджень розроблених в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України протипухлинних вакцин, виготовлених з аутологічних пухлинних клітин за допомогою продуктів синтезу *V. subtilis*.*

*К л ю ч о в і с л о в а: протипухлинні вакцини, імунотерапія раку, онкологічні хворі, виживаність.*

Основну стратегію конструювання протипухлинних вакцин (ПВ) можна розглядати як виявлення мішеней імунної відповіді (специфічних пухлинних антигенів), створення імуногенних форм і умов для розпізнавання таких антигенів та індукування проліферації й підвищення активності сенсibilізованих імуннокомпетентних клітин [1, 2]. Теоретично ПВ є нетоксичною терапією, яка здатна індукувати специфічну імунну відповідь як проти первинної пухлини, так і проти метастазів [3, 4]. ПВ, призначені для широкого клінічного застосування, в ідеалі повинні бути безпечними, ефективними проти широкого спектру пухлин одного і того самого гістологічного типу, достатньо дієвими, щоб можна було обмежитися невеликою кількістю імунізацій, зберігати стабільність властивостей під час тривалого зберігання, давати відтворювані результати і бути простими у застосуванні [5, 6, 7].

Перший і найбільш відповідальний етап створення ПВ полягає в підборі антигенів, які

повинні стимулювати ефективні протипухлинні імунні реакції. Незважаючи на суттєвий прогрес у сфері ідентифікації пухлино-асоційованих антигенів (ПАА), використання їх для конструювання ПВ вакцин пов'язане з деякими труднощами [8, 9]. Значна кількість ПАА виявляються на певних етапах диференціювання нормальних клітин в антенатальному та постнатальному онтогенезі, тому до більшості з цих антигенів організм толерантний [10]. Труднощі також пов'язані зі способами індукції специфічної реакції імунної системи на пухлинні клітини (ПК), особливо із врахуванням варіабельності біологічних властивостей пухлини (наявність клонів з різним потенціалом росту і ступенем диференціювання), що часто супроводжується зміною експресії ПАА на кожному етапі пухлинного процесу [11]. Відомо, що ПАА можуть бути асоційовані з цільними чи лізованими ПК або отримані в частково чи повністю очищеному вигляді [3, 4], тому ПВ можна поділити на 2 основні групи: перші мають в своїй основі пухлинні клітини [6, 12, 13], другі — генетич-

но ідентифіковані ракові антигени [14–17]. Кожен варіант може бути використаний для змішування, трансфекції чи трансдукції антигенпрезентуючих клітин або застосований з різноманітними ад'ювантами чи цитокінами [2, 10, 13].

Найбільш вивчене застосування в імунотерапії пухлинної хвороби аутологічних поліклональних ПВ, модифікованих за допомогою різних методів і способів [5, 18, 19]. Початкові дослідження були зосереджені на вакцинах, створених на основі цільних клітин чи пухлинних лізатів, виготовлених аутологічних чи алогенних ПК, здатність до проліферації яких обмежувалася завдяки застосуванню різноманітних методів (опромінення, обробка мітоміцином С), або ж це лізовані шляхом замороження/танення ПК [18, 19, 20]. Найвний широкий спектр антигенів забезпечує можливість застосування таких вакцин при відповідній пухлині без оцінювання експресії окремих антигенних детермінант. Вакцини із цільних ПК більш імуногенні, про що свідчать випадки втрати їх активності в процесі очищення [13].

Незважаючи на всі зусилля, поки що не вдалося отримати вакцину з явними перевагами порівняно з ПВ, створеними на основі цільних ПК, які були і залишаються так званим "золотим стандартом", оскільки містять в собі всі антигени, що експресуються пухлиною власника — як такі, що мають відношення до відторгнення пухлини, так і такі, що не відіграють ролі в цьому процесі. Перевага аутологічних вакцин полягає ще й в тому, що вони ідентичні ПК з відповідними білками HLA та іншими структурами, які активують клітинну імунну відповідь, тому антигенні профілі ПВ і пухлини співпадають і не викликають алергічних реакцій на чужорідні не пухлино специфічні антигени [1, 7, 13].

Ефективність клітинних вакцин можна підвищити шляхом збільшення імуногенності ПК за допомогою їх модифікації. На сьогодні апробовано ряд таких підходів: хімічна моди-

фікація за допомогою різних гаптенів, зокрема динітрофенолу (ДНФ) [21–25]; модифікація непатогенними вірусами (вірус віспи корів, хвороби Ньюкасла) [26–28], БЦЖ [29–31], трансфекція генами, які продукують імуностимулюючі цитокіни, такі, як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) та ін. [17, 32–35]. Перспективними виглядають ад'юванти мікробного походження, які досить широко використовуються для виготовлення ПВ [18, 29, 31]. Це пов'язано з такими їхніми особливостями, як здатність модифікувати ПАА та посилювати імунну відповідь. Огляд клінічних досліджень ПВ, оснований на ПК чи їхніх лізатах, наведено в табл. 1.

Ці дослідження перш за все сприяли встановленню самого факту можливості імунізації онкологічних хворих проти їхніх власних пухлин. Результати деяких з цих досліджень мали суттєвий клінічний ефект — збільшення загальної та безрецидивної виживаності. ПВ першого покоління створювали на основі опромінених чи лізованих шляхом вірусної інфекції ПК (наприклад, онколізати, отримані за допомогою вірусу віспи) [39, 41]. Незважаючи на обнадійливі результати ранніх досліджень, проведених у випадку хворих з меланою, рандомізовані дослідження III фази не підтвердили ефективність вакцин, створених на основі онколізату [27, 42, 43]. Незначне вірогідне підвищення виживаності та зменшення кількості рецидивів спостерігали у хворих з меланою, злоякісними пухлинами нирки чи колоректальним раком (КРР) [19, 39, 40], яким вводили ПВ на основі аутологічних ПК або окремо, або в комбінації з БЦЖ [22, 31, 40]. Хоча ефективність вакцинації була досить низькою, загальний інтерес до цих досліджень пояснюється тим, що їх проводили на великій вибірці (кілька сотень) хворих в рандомізованих дослідженнях. Проте з'ясувалося, що цей метод достатньо трудомісткий, і створені у такий спосіб вакцини не підходять для широкомасштабного виробництва.

Таблиця 1

Результати клінічних випробувань протипухлинних вакцин на основі цільних пухлинних клітин або їхніх лізатів (за літературними даними)

Вакцина	Пухлина-мішень	Результат клінічного застосування	Посилання
Аутологічні ПК	Колоректальний рак (КРР)	Результати III фази рандомізованих досліджень свідчать про вірогідний ефект застосування вакцини при II стадії захворювання: зменшення кількості рецидивів протягом 5 років на 61 % і збільшення рівня безрецидивної виживаності на 50 %.	[19, 29, 31]
Аутологічні ПК	Нирково-клітинна карцинома (НКК)	Рандомізоване дослідження, проведене в 55-и клініках Німеччини із залученням 379 хворих з T2-3bN0-3M0 стадіями процесу після радикальної нефректомії показало, що 5-річна і 70-місячна безрецидивна виживаність у вакцинованій групі склала 77,4 % і 72,0 %, в контрольній — 67,8 % і 59,3 %, відповідно.	[36]
Аутологічні ПК, оброблені формаліном	Гепатоклітинна карцинома	У 19 вакцинованих пацієнтів, за якими спостерігали в рандомізованому дослідженні протягом 15 міс., ризик рецидиву був зменшений на 81 % ( $p = 0,003$ ). ПАВ суттєво поліпшила показники безрецидивної і загальної виживаності ( $p = 0,01$ ), особливо ефективна роль в попередженні рецидивів у пацієнтів з невеликими пухлинами.	[37]
Аутологічні ПК+БЦЖ (OncoVAX)	Рак ободової кишки (РОК)	Результати III фази рандомізованих досліджень свідчать про вірогідний ефект застосування OncoVAX у пацієнтів з II стадією РОК. Тривалість безрецидивного періоду збільшилася на 57,1 %, суттєво поліпшились показники 5-річної загальної та безрецидивної виживаності. При III стадії РОК статистично вірогідних результатів не спостерігали.	[38]
Аутологічні ПК + БЦЖ	Метастатична меланома, НКК	5-річна виживаність зафіксована у 20 % вакцинованих пацієнтів, порівняно з 5 % у контрольній групі. Дослідження III фази тривають.	[39, 40]
Лізат аутологічних ПК	НКК	ПАВ отримували 48 пацієнтів з T2-3N0M0 стадією процесу. 5-річна безрецидивна виживаність склала 84,6 % (в контролі — 65,3 %); загальна виживаність — 86 і 71,4 % відповідно.	[20]
Онколізати (лізати з вірусом віспи)	Меланома	Результати рандомізованих досліджень III фази у пацієнтів з II стадією захворювання не показали статистично вірогідного збільшення виживаності; обмежена ефективність була помічена у хворих чоловіків віком 44–57 років. Аналогічні результати отримані у пацієнтів з III стадією захворювання; 5- і 10-річна виживаність становила 60,6 і 53,4 % в основній групі та 54,8 і 41,0 % — в контрольній.	[26, 41, 42, 43]
Аутологічні ПК, інфіковані вірусом хвороби Ньюкасла	РОК	Результати рандомізованих досліджень III фази свідчать про 20 % підвищення загальної 5-річної виживаності порівняно з показниками контрольної групи.	[27]
Аутологічні ПК, інфіковані вірусом хвороби Ньюкасла	КРР	У 310 пацієнтів, які отримували ПАВ, 5-, 6- і 7-річна виживаність становила відповідно 66,5; 60,5 і 56,5 %; у 257 пацієнтів контрольної групи, які отримали лише хірургічне лікування — 45,6; 44,8 і 43,4 % відповідно; 5-річна виживаність досягнула 80 % у пацієнтів з вираженою реакцією ГУТ і лише 30 % — при її відсутності. Протягом 1-го року з 25 вакцинованих неопераваних пацієнтів повна регресія спостерігалась у 1, часткова — у 5, стабілізація — у 16 пацієнтів.	[44]

Вакцина	Пухлина-мішень	Результат клінічного застосування	Посилання
Аутологічні ПК, інфіковані вірусом хвороби Ньюкасла	Рак молочної залози (РМЗ)	Результати II фази досліджень у 32 пацієнток, які отримували ПАВ, свідчать про статистично вірогідне збільшення показника 5-річної виживаності.	[45]
Аутологічні ПК, інфіковані вірусом хвороби Ньюкасла	Гліобластома мозку	ПАВ була отримана з культур пухлинних клітин для 11 пацієнтів з гліобластомою. Вакцинацію проводили після операції і променевої терапії. В процесі вакцинації місцева шкірна реакція збільшувалася від 1,67 до 4,05 см <sup>2</sup> . Згідно з попередніми даними, показники виживаності пацієнтів після імунотерапії не перевищують такі при традиційному комплексі лікування.	[46]
Аутологічні ПК, модифіковані динітрофенілом (ДНФ)	Меланома, рак яєчників (РЯ)	За результатами дослідження з 4-річним спостереженням 62 хворих з меланомою, у 48 % пацієнтів, яким вводили ПАВ, рецидиви не виявляли (порівняно з 20 % в контрольній групі) 4-річна виживаність становила 58 % і 25 % відповідно. Тривають дослідження III фази (меланома) і II фази (РЯ).	[21, 22]
Аутологічні ПК, модифіковані ДНФ + БЦЖ (M-vac)	Меланома метастатична	Після введення ПАВ у хворих зафіксовано розвиток запального процесу в метастазах. З 83-и пацієнтів з метастазами у 11 відбулась регресія: у 2 (з метастазами в легені) — повна, у 4 (в тому числі і з метастазами в легені) — часткова, у 5 — змішана. Медіана виживаності у пацієнтів з регресією метастазів становила 21,4 міс., в контрольній групі — 8,7 міс.	[33, 35]
Аутологічні ПК, модифіковані ДНФ + БЦЖ (+ циклофосфамід в низьких дозах)	Меланома	Показник 5-річної виживаності у 214 хворих з меланомою III стадії, яким вводили ПАВ, становив 44 %. Виявлена кореляція між показниками загальної виживаності і ГУТ-відповіддю на немодифіковані аутологічні ПК.	[25]
Аутологічні ПК, які експресують гени цитокінів (GM-CSF)	Меланома, РМЗ, рак передміхурової залози, не дрібно-клітинний рак легені (НДКРЛ), НКК	GVAC вакцини (складаються із аутологічних ПК, які експресують GM-CSF) у ряду хворих викликали імунну відповідь та інфільтрацію метастазів Т-лімфоцитами. Тривають дослідження III фази у хворих на меланому.	[33, 34]
Аутологічні ПК, трансдуковані геном GM-CSF	Меланома метастатична	У 28 вакцинованих пацієнтів в I-II фазах клінічних випробувань проаналізували активацію Т-клітин проти антигенів меланоми: MART-1, тирозиназа, gp100, MAGE-A1, і MAGE-A3. У 14 пацієнтів зареєстровано суттєве збільшення кількості інфільтруючих пухлину Т-лімфоцитів, у 3 — збільшення кількості MART-1 чи gp100-специфічних Т-лімфоцитів у периферичній крові.	[47]
Опромінені аутологічні ПК, які експресують гени цитокінів (GM-CSF)	Меланома метастатична	Проведена фаза I клінічних випробувань ПАВ. Токсичність обмежувалася місцевими шкірними реакціями. Імунізація стимулювала розвиток реакції ГУТ у 17 пацієнтів з 25. У 10 пацієнтів тривалість життя становила щонайменше 36 міс. У 4 пацієнтів протягом цього строку спостерігали повну ремісію.	[35]
Опромінені аутологічні ПК, які експресують гени цитокінів (GM-CSF)	НДКРЛ метастатичний	Імунізація стимулювала розвиток ГУТ на опромінені аутологічні ПК у 18 вакцинованих пацієнтів з 22. У 2 пацієнтів, вакцинованих після видалення метастазів, безрецидивний період тривав 42 і 43 міс. У 5 пацієнтів процес стабілізувався від 3 до 33 міс.	[32]

Вакцина	Пухлина-мішень	Результат клінічного застосування	Посилання
Короткотермінові культури аутологічних ПК	РМЗ	Проведена I фаза клінічних випробувань у хворих на РМЗ з первинними чи метастатичними пухлинами. Достатня для вакцинації кількість клітин отримана для 8 зразків первинних пухлин або метастазів (7 %) з 115. У пацієток, які отримували ПАВ, токсичних реакцій не спостерігали. Розпочата II фаза рандомізованих досліджень ефективності вакцини разом з ІФ-γ і GM-CSF при метастатичному раку (меланома, НКК, саркома м'яких тканин).	[48, 49]
Алогенні клітинні лінії	KPP	Під час дослідження I–II фази із застосуванням ад'юванта DETOX і IL-1 була виявлена стабілізація процесу у деяких хворих. Виявлена цитотоксичність ЦТЛ-клонів хворих на РОК, імунізованих вакциною з алогенних клітинних ліній COLO 205, SW620 і SW403, відносно до аутологічних ПК.	[33, 34, 50]
Алогенні цільно-клітинні вакцини + <i>Mycobacterium vaccae</i> (SRL-172)	Нечутливий до гормонотерапії рак передміхурової залози (РПЗ)	Встановлено, що вакцина не викликає серйозних побічних ефектів. Регулярно визначали рівень специфічного для простати антигену (PSA). Не помічено суттєвого зниження вмісту PSA, пов'язаного із введенням вакцини. У декількох пацієнтів зареєстровано підвищення синтезу цитокінів і специфічних антитіл, збільшення кількості Т-клітин.	[51]
Лізовані алогенні клітинні лінії + Detox (Melacine)	Меланома метастатична	В дослідженні із залученням 1700 хворих з метастатичною меланою медіана виживаності у вакцинованих пацієнтів склала 11 міс. (порівняно з 7,8 міс. в контрольній групі). Мелацин зареєстрований у Канаді. Планується дослідження його застосування в комбінації з ІФ-α з метою запобігання виникненню рецидивів у пацієнтів з II стадією захворювання.	[52]
Лізовані алогенні клітинні лінії + Detox (Melacine) + ІФ-α	Меланома метастатична	Проведена II фаза досліджень у 39 пацієнтів з метастатичною меланою. У 64 % пацієнтів процес стабілізувався принаймні протягом 16 тижнів. Медіана виживаності для всієї групи становила 12,5 міс.	[53]
Алогенні ПК, які експресують гени цитокінів	Меланома	В дослідженнях I–II фази у декількох хворих з захворюванням на пізніх етапах прогресії спостерігали мінімальну імунну відповідь (збільшення кількості ЦТЛ специфічних до тирозинази та gp100).	[54]
Алогенні ПК, які експресують гени цитокінів (IL-4, IL-2)	Меланома метастатична	13 пацієнтам з меланою IV стадії вводили алогенну вакцину Me14932. У 8 пацієнтів після четвертої ін'єкції зареєстрована гуморальна імунна відповідь на аутологічні ПК.	[55]
Аутологічні дендритні клітини (ДК) + опромінені аутологічні ПК	Меланома метастатична	У 3 вакцинованих пацієнтів з 12 зареєстрована повна регресія, у 3 – часткова протягом 35 міс, у інших захворювання різко прогресувало. Кореляція виживаності з показниками реакції ГУТ на опромінені ПК не виявлена.	[56]
Аутологічні ДК + опромінені аутологічні ПК	Меланома метастатична, РМЗ, НДКРЛ, НКК	У дослідженнях I–II фази у 13 з 15 вакцинованих пацієнтів з дисемінованим раком протягом 6 міс реєстрували позитивну реакцію ГУТ на антигени вакцини, що супроводжувалося вірогідним поліпшенням показника виживаності порівняно з таким у пацієнтів, в яких цю реакцію не спостерігали.	[57]

Вакцина	Пухлина-мішень	Результат клінічного застосування	Посилання
Аутологічні ДК, навантажені лізатом аутологічних ПК	НKK	Пілотні дослідження I–II фази показали, що ПАВ добре переноситься. Із 4 вакцинованих хворих у 1 спостерігали часткову, ще у 1 – повну регресію пухлини.	[58] [59] [60]
Аутологічні ДК, навантажені лізатом аутологічних ПК	Гепатоклітинна карцинома	З 31 пацієнта, які отримували ПАВ, у 4 (12,9 %) спостерігали часткову регресію процесу, у 17 (54,8 %) – стабілізацію, у 10 (32,3 %) – прогресію захворювання. Загальна річна виживаність вакцинованих пацієнтів становила $40,1 \pm 9,1$ %. При збільшенні тривалості введення ПАВ показник збільшувався до $63,3 \pm 12,0$ %.	[61] [62] [63] [64] [39]
Аутологічні ДК, навантажені лізатом аутологічних ПК	Гліобластоми і анапластичні астроцити головного мозку	Вперше продемонстрована здатність ПАВ генерувати антигенспецифічну цитотоксичність у пацієнтів з пухлинами мозку. У 6 з 14 зареєстрована експресія ІФ- $\alpha$ мононуклеарами периферичної крові у відповідь на введення лізату пухлини, у 4 – суттєва експансія клонів ЦТЛ проти MAGE-1, gp100, і EE-2, у 3 – інфільтрація пухлини ЦТЛ. Медіана виживаності для 8 пацієнтів з рецидивуючою гліобластомою становила 133 тижні.	[65] [66]
Аутологічні ДК, навантажені лізатом аlogenних ПК	Нечутливий до гормонотерапії РПЗ, НKK метастатична	Не помічено ознак токсичності вакцини. Позитивна реакція ГУТ на внутрішньо шкірне введення лізату пухлини спостерігали у 13 з 16 пацієнтів, у 10 – зареєстровано збільшення кількості Т-клітин, які експресують ІФ- $\alpha$ , у 4 – ІЛ-10; вакцинація призводила до зменшення чи стабілізації рівня PSA у 5 пацієнтів, у 2 з них спостерігали стабілізацію захворювання.	
Аутологічні ДК, навантажені лізатом аlogenних ПК	НДКРЛ	З 16 вакцинованих пацієнтів з I–III стадіями захворювання у 5 не зареєстровано чіткої імунологічної відповіді, у 5 відмічена стимуляція неспецифічної, а у 6 – антигенспецифічної відповіді на антигени пухлини. Імунологічна відповідь не залежала від стадії захворювання, а клінічні результати – від імунних показників.	
Аутологічні ДК, злиті з аутологічними ПК (fusion клітини)	PM3, НKK, метастатична	У більшості з 23 вакцинованих пацієнтів зареєстровано збільшення кількості CD4 <sup>+</sup> і CD8 <sup>+</sup> Т клітин, експресуючих ІФ- $\alpha$ на введення лізату пухлини. У 2 пацієнтів з PM3 спостерігали значну регресію пухлини, у 5 пацієнтів з НKK і 1 з PM3 відмітили стабілізацію процесу.	
Аутологічні ДК, злиті з аутологічними ПК (fusion клітини)	НKK	17 хворим вводили гібриди аутологічних ПК та аlogenних ДК, отриманих шляхом електрофузії. У 4 хворих виявлена регресія всіх метастазів, а у 2 – пухлинна маса зменшилась в об'ємі більш ніж на 50 %.	
Секретовані білки (із суміші 4 клітинних ліній)	Меланома	Дослідження III фази вказали на кореляцію між пухлинною регресією та відповіддю у реакції ГУТ. Також спостерігали Т-клітинну відповідь на антиген MART-1.	
Білки теплового шоку, виділені з аутологічних ПК	Меланома, КРР, гепатома, рак шлунку	Проведені дослідження фази I–II. Вакцина безпечна. Процес приготування вакцини поліпшено.	
Білки теплового шоку, виділені з аутологічних метастазів в печінку	КРР	У 29 пацієнтів після радикальної резекції метастазів у печінку отримали gp 96. У 15 з 29 пацієнтів зареєстровано зростання кількості ЦТЛ. Пацієнти з імунною реакцією мали статистично вірогідну клінічну перевагу порівняно з пацієнтами без такої відповіді (2-річна виживаність становила 100 % проти 50 %, безрецидивна – 51 % проти 8 %).	

Одним із варіантів вирішення цього питання була спроба використовувати лінії алогенних ПК, які можна розмножувати *in vitro*. Одна з таких вакцин (мелацина), яка складається з онколізату ПК двох клітинних ліній та ад'юванта DETOX, була випробувана у хворих з метастатичною меланомою [52]. За показниками виживаності ефективність цієї ПВ була порівнювана з ефективністю хіміотерапії, проте її вплив був значно менш токсичним. Була проведена велика кількість досліджень ефективності ПВ, створених на модифікованих ПК (аутологічних ПК чи алогенних клітинних лініях), які піддавали трансфекції рекомбінантними ретро- чи аденовірусами для експресії імуностимулюючих цитокінів, таких, як IL-2 чи GM-CSF [32–35]. Деякі з цих вакцин, особливо після трансфекції гену GM-CSF, викликали специфічну протипухлинну імунну відповідь та інфільтрацію пухлини імунними клітинами [33, 34, 54]. За подібною методикою антигенпрезентуючі дендритні клітини (ДК) інкубували з ПК для одержання вакцини. Такі імуногени були успішно застосовані у хворих з нирково-клітинною карциномою (НКК) і викликали як імунну, так і клінічну відповідь [64].

Імуногенність аутологічних ПК, котрі застосовували як ПВ, вдалося підсилити за допомогою гаптена — динітрофенілу (ДНФ) [21–25]. У хворих з меланомою та раком яєчника (РЯ) тривають II і III фази вивчення цієї вакцини. Викликають інтерес нещодавні результати Kuang M. et al [37], які свідчать про вірогідну ефективність ПВ, виготовленої з оброблених формаліном ПК при гепатоклітинній карциномі.

Деякі групи дослідників як альтернативу цільним клітинам використовують клітинні екстракти чи напівочищені протеїни. Наприклад, при меланомі тестували секретовані білки та фрагменти клітинної мембрани (великі полівалентні імуногени) [39]. Як альтернативну вакцину використовували білки теплового шоку — шаперони, що несуть набори

пептидів, включно з пухлинспецифічними білками, виділені з аутологічних пухлин [65–67], а також ДК, навантажені лізатом ПК чи мРНК, виділеною з ПК [58].

Клінічні дослідження ПВ першого покоління дали суттєвий внесок у встановлення можливості імунізації онкохворих проти їхніх пухлин, а також дали можливість обґрунтувати важливість та складність моніторингу імунної відповіді при вакцинації [2, 11]. У певній частині цих досліджень було виявлено чітко виражений клінічний ефект ПВ, принаймні у частини хворих. Однією з потенційних переваг таких ПВ є те, що непотрібно повністю визначати пухлинні антигени для кожного пацієнта. Недоліком таких цільноклітинних препаратів чи лізатів, які тільки частково охарактеризовані, є потенційні труднощі стандартизації їхнього складу для клінічного виробництва. За деякими даними [67] застосування цих вакцин обумовлює ризик індукування імунної відповіді на аутоантигени, перехресно реагуючі з нормальними клітинами. Тому на даний час зусилля багатьох дослідників зосереджені на молекулярних вакцинах, основою яких є детально охарактеризовані антигени [14–16, 68]. Кількість клінічних випробувань таких ПВ протягом останніх років суттєво збільшилася, проте оптимізм імунологів та попередні експериментальні дані часто не підтверджуються реальними клінічними результатами і не виправдовують витрачених зусиль [1, 7, 13].

В ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України проведені масштабні дослідження з конструювання та вивчення ефективності ПВ, виготовлених з аутологічних ПК за допомогою продуктів синтезу *B. subtilis* [69–75]. На огляді результатів робіт, які стосуються вивчення ефективності протипухлинних аутовакцин (ПАВ) в комплексній терапії хворих на рак легені (РЛ), рак молочної залози (РМЗ), рак ободової (РОК) та прямої (РПК) кишки, рак шлунку (РШ), зупинимося детальніше. ПАВ готували згідно з методикою, детально описаною раніше [71, 72, 74], і вводили хворим, по-

чинаючи з 7–14-ої доби після операції (залежно від стану хворого і за відсутності потреби проведення іншого виду терапії), 3 рази з інтервалом 1 тиждень; ревакцинацію проводили через 1 і 3–6 місяців. Сумарна доза ПАВ по білку становила 180–220 мг (для ПАВ, виготовленої за допомогою фільтрату культуральної рідини *B. subtilis*) або 45–60 мг (для ПАВ, виготовленої за допомогою препарату цитотоксичних лектинів *B. subtilis*). У всіх випадках вивчення ПАВ аналізували показники загальної і безрецидивної виживаності хворих. В процесі терапії ПАВ не помічено виникнення алергічних реакцій та інфільтратів у місці її ведення, у 24 % хворих розвивалися пірогенні реакції транзиторного характеру (підвищення температури до 37,3–37,8 °С протягом 4–6 годин), які не потребували медикаментозного втручання або знімалися після застосування парацетамолу.

Ефективність ПАВ при недрібноклітинному раку легень (РЛ) вивчали спільно з співробітниками відділення торакальної онкології Національного інституту раку МОЗ України. Основну групу склали 52 хворих, яким було проведено комбіноване лікування: радикальна операція (РО) та застосування ПАВ (РО+ПАВ); контрольну групу склали 382 хворих, яким провели лише РО. За основними показниками клінічного прогнозу (вік пацієнтів,

стадія процесу, гістологічна форма пухлини, об'єм оперативного втручання та ін.) досліджувані групи були однорідними [72]. В обох групах більше половини становили хворі РЛ IIIA стадії – 59,6 ± 6,8 та 58,1 ± 2,5 % відповідно; метастази в лімфатичних вузлах виявлені практично у однакової кількості пацієнтів (35,8 ± 6,7 і 38,2 ± 2,5 %). Показники загальної виживаності хворих на РЛ аналізували залежно від стадії захворювання та наявності регіонарних метастазів [72]. У всіх випадках досліджувані показники у хворих, які отримували ПАВ, були вищі порівняно з показниками в контрольній групі (табл. 2). У хворих на РЛ I–II стадії в перші 2 роки спостерігали вірогідну різницю між показниками в основній і контрольній групах, тоді як при IIIA стадії введення ПАВ сприяло суттєвому збільшенню виживаності в усі строки спостереження. Зокрема, показники 5-річної виживаності становили відповідно 39,81 ± 8,43 і 10,61 ± 2,62 % ( $p < 0,05$ ). В обох групах при наявності метастазів в регіонарних лімфовузлах виживаність була нижчою, ніж у хворих без метастазів, але показники у пацієнтів, які отримували ПАВ, були вищі, ніж у контрольній групі.

При аналізі медіани виживаності хворих на РЛ зареєстровано її значне підвищення при застосуванні ПАВ у IIIA стадії захворювання (відповідно 37,9 ± 2,7 і 12,7 ± 1,3 міс,  $p < 0,05$ )

Таблиця 2

Вплив застосування ПАВ на виживаність хворих на РЛ після хірургічного лікування [72]

Стадія	Лікування	Виживаність, %				
		1 рік	2 роки	3 роки	4 роки	5 років
I–II	РО+ПАВ	100*	100*	69,23 ± 12,8	69,2 ± 12,8	61,5 ± 13,5
	РО	88,2 ± 6	78,1 ± 3,3	67,7 ± 3,9	61,5 ± 4,1	56,6 ± 4,3
IIIA	РО+ПАВ	100*	61,1 ± 8,1*	52,6 ± 8,4*	46,4 ± 8,4*	39,8 ± 8,4*
	РО	51,8 ± 3,6	27,8 ± 3,4	18,0 ± 3,0	11,6 ± 2,7	10,6 ± 2,6
T <sub>1–3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	РО+ПАВ	90,3 ± 5,3	77,4 ± 7,5	67,6 ± 8,4	60,8 ± 8,8	54,1 ± 9,1
	РО	72,6 ± 3,0	59,7 ± 3,4	48,7 ± 3,5	42,4 ± 3,5	38,1 ± 3,6
T <sub>1–3</sub> N <sub>1–2</sub> M <sub>0</sub>	РО+ПАВ	100*	64,7 ± 11,6*	40,8 ± 12,0	40,8 ± 12,0	32,6 ± 11,8
	РО	58,4 ± 4,6	32,7 ± 4,4	24,3 ± 4,2	18,2 ± 3,9	18,2 ± 3,9

\* – тут і далі в табл. 3–9 різниця між показниками в основній та контрольній групах статистично вірогідна ( $p < 0,05$ ).



(табл. 3). У хворих на РЛ в I–II стадіях медіана виживаності і в основній, і в контрольній групах становила більше 60 місяців, точніший підрахунок стане можливим у наступні роки.

При аналізі результатів лікування в залежності від гістологічної форми пухлини виявилося, що введення ПАВ сприяє підвищенню показника виживаності (табл. 4) як при плоско-клітинному РЛ, так і при неплоско-клітинних його формах (сумарно – випадки аденокарциноми і недиференційовані форми). Оскільки за статистикою смертність від РЛ протягом двох років досягає 50 % випадків захворювання, саме цей строк ми обрали для визначення ефективності проведеного лікування, а показники 5-річної виживаності розглядали як віддалені результати. Особливо значущий ефект реєстрували у пацієнтів з IIIA стадією захворювання: 5-річна виживаність пацієнтів з плоско-клітинним РЛ при лікуванні ПАВ перевищувала аналогічні показ-

ники в контрольній групі більше, ніж на 40 % ( $57,1 \pm 13,7$  і  $13,4 \pm 3,4\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, апробована ПАВ виявилась ефективною при лікуванні хворих на РЛ і за низкою показників перевищувала результативність застосування інших імуноотропних препаратів [76]. Аналізуючи отримані дані в цілому, варто звернути увагу на тенденцію до більш високої ефективності ПАВ у хворих на РЛ IIIA стадії і  $T_{1-3}N_{1-2}M_0$  стадіями захворювання, тоді як при I–II стадіях і відсутності метастазування в регіонарних лімфатичних вузлах збільшення виживаності в групі пацієнтів, яким проводили терапію при застосуванні ПАВ, порівняно з контрольною групою було статистично незначним. Подібні закономірності ми виявили й при аналізі результатів лікування ПАВ хворих на КРР, де більш значний ефект реєстрували також при стадії  $T_{1-3}N_{1-2}M_0$  [71]. При імунотерапії хворих на РЛ з використанням в ролі вакцини  $\gamma$ -опроміненних аутологічних ПК разом із БЦЖ [77], на відміну від отриманих нами позитивних результатів у пацієнтів з IIIA стадією, суттєвий ефект спостерігали зазвичай тільки на ранніх стадіях захворювання. Серед нещодавніх досліджень ефективності ПВ на основі очищених ПАА варто відмітити роботу С. Butts et al [78], яким в рандомізованому дослідженні II фази вдалося досягнути тенденцію підвищен-

Таблиця 3

Медіана виживаності хворих на РЛ залежно від методу лікування [72]

Група хворих	Медіана виживаності, місяці			
	I–II стадія	IIIA стадія	При $N_0$	При $N_{1-2}$
PO+ПАВ	> 60,0	$37,9 \pm 2,70^*$	> 60,0*	$34,8 \pm 1,0^*$
PO	> 60,0	$12,7 \pm 1,3$	$34,2 \pm 3,3$	$14,9 \pm 1,3$

Таблиця 4

Вплив застосування ПАВ на виживаність хворих залежно від гістологічної форми РЛ [72]

Гістологічна форма	Стадія	2 роки		5 років	
		PO + ПАВ	PO	PO + ПАВ	PO
Плоскоклітинний рак	$T_{1-3}N_0M_0$	$83,3 \pm 10,8$	$57,9 \pm 4,2$	$65,2 \pm 14,1$	$33,6 \pm 4,2$
	$T_{1-3}N_{1-2}M_0$	**	$35,4 \pm 5,6$	**	$24,6 \pm 5,1$
	$T_{1-3}N_{0-2}M_0$	$76,2 \pm 9,3^*$	$50,1 \pm 3,4$	$54,0 \pm 11,5$	$30,7 \pm 3,3$
	IIIA	$66,7 \pm 12,2^*$	$30,5 \pm 4,3$	$57,1 \pm 13,7^*$	$13,4 \pm 3,4$
Неплоскоклітинний рак	$T_{1-3}N_0M_0$	$75,0 \pm 9,7$	$60,9 \pm 5,7$	$48,8 \pm 11,4$	$42,8 \pm 6,4$
	$T_{1-3}N_{1-2}M_0$	$50,0 \pm 15,8$	$22,9 \pm 7,1$	$20,0 \pm 12,7$	$4,5 \pm 4,1$
	$T_{1-3}N_{0-2}M_0$	$66,7 \pm 8,6$	$47,8 \pm 4,6$	$38,9 \pm 9,0$	$29,8 \pm 3,6$
	IIIA	$59,1 \pm 10,5^*$	$22,5 \pm 5,4$	$30,0 \pm 10,1$	$8,6 \pm 3,9$

\*\* — даних для статистичного аналізу недостатньо

ня 2-річної виживаності хворих з РЛ ІІБ стадії при застосуванні сучасної ліпосомної вакцини L-BLP25 на основі антигену MUC-1.

Проблема імунотерапії хворих на рак молочної залози (РМЗ), як і у випадку з пухлинами інших локалізацій, також включає можливість застосування ПВ [45, 48, 63, 79, 80]. Комплексне лікування за допомогою ПАВ проведено у 95 хворих на РМЗ працівниками ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України сумісно із співробітниками відділення пухлин молочної залози Національного інституту раку МОЗ України. Результати лікування цих пацієнтів проаналізовано в порівнянні з результатами застосування традиційних методів лікування пацієнтів з РМЗ в різних місцях проживання. Хворі, яким проводили неоад'ювантну хіміотерапію (НХТ), після РО були поділені на 2 групи: в 1-й отримували ПАВ, в 2-й — ад'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) (доксорубіцин, метатрексат, флуорурацил, циклофосфамід) за загальноприйнятою схемою. Групи були однорідні за віком пацієнтів, видом оперативного втручання та стадіями процесу [74].

Застосування ПАВ в ад'ювантному режимі у хворих на РМЗ було не менш ефективним, ніж призначення ПХТ (табл. 5). Включення ПАВ у схему комплексного лікування хворих сприяло кращому перебігу післяопераційного періоду: поліпшилась якість життя пацієнок; загальна 5-річна виживаність збільшилася майже на 17 % (79,71±9,06 і 62,89±12,05% відповідно). Показник загальної 3-річної виживаності при РМЗ

ІІ стадії в основній (71 пацієнтка) і контрольній (75 пацієнок) групах становив відповідно  $82,4 \pm 6,0$  і  $65,0 \pm 6,0$  % ( $p < 0,05$ ).

При застосуванні ПАВ у Київській міській онкологічній лікарні у 57 хворих на РМЗ ІІ стадії за іншою схемою (НХТ не проводили; РО + ПАВ + ПХТ + променева терапія в стандартному ад'ювантному режимі) було виявлено значне покращення показників рецидивування і виживаності (строк спостереження — 3 роки) порівняно з показниками у 119 хворих контрольної групи, яким ПАВ не вводили [69]. Порівнювані групи були рандомізовані за основними факторами прогнозу і протоколів стандартної терапії.

У вакцинованих хворих на РМЗ ІА стадій (T2N0M0) і ІІБ (T2N1M0) зареєстровано зниження частоти рецидивів (0 % проти 6,8 % при стадії ІА і 9,0 % при стадії ІІБ,  $0,1 > p > 0,05$ ) та вірогідне підвищення показників загальної 2-річної (на 10,5%,  $p < 0,05$ ) і 3-річної

Таблиця 5

Динаміка 5-річного виживання хворих на РМЗ, які отримували ПАВ у складі комплексної терапії

Роки спостереження	Види терапії	
	НХТ + ПАВ	НХТ + ПХТ
1	100,0	94,12 ± 5,71
2	90,00 ± 6,71	88,05 ± 7,94
3	79,71 ± 9,06	81,76 ± 9,54
4	79,71 ± 9,06	62,89 ± 12,05
5	79,71 ± 9,06	62,89 ± 12,05

Таблиця 6

Вплив застосування ПАВ на виживаність хворих на РМЗ ІІ стадії [69]

Група	Стадія РМЗ	Кількість хворих	Вживаність (%), роки		
			≥ 1	≥ 2	≥ 3
Основна	ІІ—А	36	100	100	87,0 ± 7,0
	ІІ—Б	21	100	93,3 ± 6,4	90,9 ± 8,6*
	Разом	57	100	97,9 ± 2,0*	88,2 ± 5,5
Контрольна	ІІ—А	58	98,3 ± 1,7	91,4 ± 3,7	86,2 ± 4,5
	ІІ—Б	61	98,4 ± 1,6	83,6 ± 4,7	63,9 ± 6,1
	Разом	119	98,3 ± 1,2	87,4 ± 3,0	74,8 ± 4,0

(на 13,4 %,  $p = 0,05$ ) виживаності (табл. 6) сукупність отриманих результатів вказує на перспективність ад'ювантного режиму застосування ПАВ при хірургічному чи комплексному лікуванні хворих з інфільтративно-дольковою та інфільтративно-протоковою формами РМЖ II стадії. Ефективність і схеми застосування ПАВ в терапії хворих з інфільтративною криброзно-скирозною формою РМЗ потребують подальшого уточнення.

Встановлено, що проведення аутовакцинотерапії у хворих на РМЗ разом з основними методами протипухлинної терапії сприяє зниженню вмісту блокуючих факторів в сироватці крові, посиленню реакції бласттрансформації лімфоцитів в присутності фітогемаглютиніну і ПАВ; виникненню реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ) при шкірній пробі з використанням ПАВ, що свідчить про формування Т-клітинної відповіді на вакцинотерапію [81]. Показано, що динаміка реакції ГУТ під час проведення вакцинотерапії є доступ-

ним і прогностично значущим імунологічним показником при використанні ПАВ. Розвиток реакції ГУТ на введення ПАВ помічено у 78,9% хворих на РМЗ II стадії: спостерігали позитивний кореляційний зв'язок ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,01$ ) між посиленням реакції ГУТ і тривалістю періоду до прогресування захворювання [69]. Подібний зв'язок реєстрували інші дослідники у хворих на меланому III стадії при використанні ПВ з аутологічних ПК, модифікованих ДНФ [25], проте у хворих на КРР при використанні ПВ з аутологічних ПК, інфікованих вірусом хвороби Ньюкасла [44] чи при застосуванні опромінених аутологічних ПК разом з БЦЖ [19, 29, 31, 38] при вакцинотерапії РМЗ раніше не спостерігали.

Автори даної роботи вивчали ефективність ПАВ при лікуванні хворих на КРР сумісно з співробітниками відділу абдомінальної онкології Національного інституту раку МОЗ України. Проаналізовано результати лікування 220 хворих на РОК і 519 – на РПК, яким про-

Таблиця 7

Показники загальної і безрецидивної виживаності хворих на РОК після РО і наступного призначення ПАВ (РО + ПАВ), % [71]

Стадія пухлинного процесу	3-річна		5-річна	
	РО + ПАВ	РО	РО + ПАВ	РО
$T_{3-4}N_0M_0$ загальна	88,37 ± 4,89	81,95 ± 3,32	88,37 ± 4,89	74,44 ± 2,32
безрецидивна	86,05 ± 5,29	69,92 ± 3,97	79,67 ± 6,13	63,91 ± 4,16
$T_{3-4}N^{1-2}M_0$ загальна	78,57 ± 10,97	56,67 ± 9,06	57,14 ± 13,22	46,67 ± 9,10
безрецидивна	42,86 ± 13,22	46,67 ± 9,10	28,57 ± 12,07	30,00 ± 8,37

Таблиця 8

Показники загальної і безрецидивної виживаності хворих на РПК після РО і наступного призначення ПАВ (РО + ПАВ), % [71]

Стадія пухлинного процесу	3-річна		5-річна	
	РО + ПАВ	РО	РО + ПАВ	РО
$T_{3-4}N_0M_0$ загальна	80,18 ± 4,04	69,97 ± 2,66	77,37 ± 4,25	62,12 ± 2,83*
безрецидивна	63,19 ± 4,90	50,85 ± 2,92	60,32 ± 4,97	49,15 ± 2,92
$T_{3-4}N^{1-2}M_0$ загальна	73,08 ± 7,49	43,61 ± 5,11*	43,70 ± 8,38	28,72 ± 4,66
безрецидивна	42,98 ± 8,37	26,58 ± 4,56	34,40 ± 8,03	19,14 ± 4,06

водили РО. Вакцинотерапію в післяопераційному періоді провели 57-и хворим на РОК і 132-м – на РПК, іншим пацієнтам проводили лише РО. Основні і контрольні групи були однорідними за віком, статтю пацієнтів, стадіями процесу, видом оперативного втручання [71]. У всіх хворих пухлина була гістологічно верифікована як аденокарцинома різного ступеня диференціювання. Нами отримані дані, що імунізація ПАВ сприяла збільшенню загальної і безрецидивної виживаності у хворих на РОК і РПК (табл. 7 і 8). У хворих на РОК ефект застосування ПАВ спостерігався на рівні тенденції, у хворих на РПК був статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ) як при стадії захворювання Т3-4N0M0 (загальна 5-річна виживаність), так і при стадії Т3-4N1-2M0 (загальна 3-річна виживаність).

Заслуговує на увагу порівняння отриманих результатів відносно застосування ПАВ при лікуванні хворих на КРР з результатами клінічних випробувань інших вакцин. В даному випадку частіше застосовують  $\gamma$ -опромінені аутологічні ПК сумісно з БЦЖ [18, 19, 29, 31]. Результати рандомізованих досліджень, проведених С.Н. Hoover et al [19], свідчать, що ефективність подібної вакцини у хворих на РОК і РПК була різною: поряд з підвищенням виживаності у хворих на РОК ефекту у пацієнтів з РПК не помічено. Відносно критерію 3-річної виживаності можна зробити висновок, що клінічна ефективність нашої ПАВ в основному співпадає з ефективністю інших вакцин [44, 82, 83]. Найбільш виправдане застосування створеної нами ПАВ для профілактики рецидивів та метастазів у хворих на РПК.

У динаміці вакцинації методом проточної цитофлуориметрії було показано [84], що імунізація ПАВ хворих на РПК обумовлює зменшення відносної кількості Т-хелперів, CD8<sup>+</sup>-клітин, а також статистично вірогідне збільшення кількості активованих Т (CD3<sup>+</sup>Ia<sup>+</sup>)- і В (CD3<sup>+</sup>Ia<sup>+</sup>)-лімфоцитів порівняно з їх вмістом у крові до оперативного втручання, що, очевидно, пов'язано з наявністю в складі ПАВ кількох антиге-

нів. Залежності кількісних характеристик субпопуляцій лімфоцитів від рівня диференціювання клітин РПК не виявлено. Рівень ІФ- $\alpha$  до вакцинації був у 1,7 рази нижчим від норми; застосування ПАВ сприяло його підвищенню у 1,5 рази. Рівень ІФ- $\gamma$  в крові пацієнтів з РПК був нижчим норми і після імунізації практично не змінювався. Це, можливо, обумовлене тим, що антигени пухлини є слабкими імуногенами.

За результатами хроматографічного аналізу ПАВ, виготовлена з тканини аденокарциноми прямої кишки, поділяється на 5 фракцій, тоді як гомогенат ПК складається з 4-х фракцій. Ступінь розвитку імунної відповіді на виділені фракції вакцини у хворих на РПК, визначених за допомогою реакції ГУТ, яка широко використовується в клінічній практиці при вакцинотерапії [32, 31, 35], свідчить про сприятливий прогноз лікування [25, 44] і корелює з активністю Т-лімфоцитів-хелперів периферичної крові [18, 19, 31]. Встановлено, що реакція ГУТ у хворих на РПК формується на антигенах, які входять до складу І фракції ПАВ [84]. При дослідженні гуморальної відповіді на антигени ПАВ виявлено, що індукція антитіл у імунізованих хворих також відбувається, в основному, на антигени, які входять до складу І фракції ПАВ. Це підтверджується даними імуноферментного аналізу.

Кількість антигену СА 19-9 до і після операції у хворих на РПК, а також після вакцинації було в межах норми. На відміну від цього, вміст раково-ембріонального антигену (РЕА) в сироватці крові до операції становив 26 нг/мл, після операції суттєво знижувався, а після проведеної вакцинації знову суттєво підвищувався, що ми пояснюємо наявністю цього антигену в складі ПАВ. Це припущення підтверджується даними вестерн-блот-аналізу. Ймовірно, що в процесі приготування ПАВ між молекулами РЕА та імуноад'ювантними компонентами фільтрату культуральної рідини *B. subtilis* В-7025 відбувається взаємодія, яка призводить до появи молекул зі значним іму-

Таблиця 9

Вплив застосування ПАВ на виживаність хворих на РШ залежно від прогностичних факторів

Фактор клінічного прогнозу	Критерії	Кількість пацієнтів		Загальна 3-річна виживаність, %	
		РО+ПАВ	РО	РО+ПАВ	РО
Стадія процесу	III	65	33	70,8 ± 5,6*	39,4 ± 8,5
	IV	22	15	40,9 ± 10,5	26,7 ± 11,4
Класифікація TNM	T <sub>3</sub>	103	48	69,9 ± 4,5	47,9 ± 7,2
	T <sub>4</sub>	26	15	57,7 ± 9,7*	16,0 ± 9,5
	N <sub>0</sub>	69	31	81,2 ± 4,7	67,7 ± 8,4
	N <sub>1-3</sub>	70	39	54,3 ± 6,5*	23,1 ± 6,7
	M <sub>0</sub>	127	63	73,2 ± 3,9	50,8 ± 6,3
Ступінь диференціювання пухлини	G <sub>1-2</sub>	31	18	77,4 ± 7,5	55,6 ± 11,7
	G <sub>3-4</sub>	108	52	67,6 ± 4,5	40,4 ± 6,8
Тип росту пухлини	Екзофітний	46	23	73,9 ± 6,5	65,2 ± 9,9
	Екзофітний + змішаний	58	31	72,4 ± 5,9*	38,7 ± 8,7
Вид операції	Субтотальна резекція	67	36	74,6 ± 5,3*	38,8 ± 8,1
	Гастректомія	72	34	66,7 ± 5,6	52,9 ± 8,6

ногенним потенціалом [85]. Отримані дані свідчать про наявність в ПАВ декількох різних за своїми функціональними властивостями груп біомолекул, які виявляють тропність до певних сайтів на мембранах ПК. Це в першу чергу — лектиноподібні молекули, які володіють цитотоксичною активністю відносно ПК та вуглеводною специфічністю до фруктозо-1,6-дифосфату, N-ацетилнейрамінової, гліколінейрамінової, D-глюкуронової кислот і D-глюкозаміну [86]. Подібну роль виконують і фосфоліпіди, які є дериватами цитоплазматичних мембран бактерій і мають ліпофільні властивості, що дає можливість їм взаємодіяти з ліпідними сайтами ПК. Протеолітичні ферменти можуть викликати лізис ПК, при цьому збільшується імуногенність ПАА, яка до того ж посилюється ад'ювантною активністю виділеної нами речовини [85]. Крім того, при руйнуванні ПК відбувається викид внутрішньоклітинних антигенів і ДНК, які також можуть впливати на імунну систему організму.

Ефективність ПАВ при лікуванні хворих на рак шлунка (РШ) вивчалася нами сумісно з співробітниками абдомінальної онкології Національного інституту раку МОЗ України. Основну групу склали 139 хворих на резектабель-

ний РШ після виконання радикальної (126) чи паліативної (13) операції, які в післяопераційному періоді отримували ПАВ (Р(П)О + ПАВ). У контрольну групу увійшло 70 хворих на РШ, яким проводили лише Р(П)О (60 і 10 пацієнтів відповідно). За основними факторами клінічного прогнозу групи були однорідними [75]. Отримані дані свідчать про те, що застосування ПАВ у хворих на РШ вірогідно збільшує результати загальної 3-річної виживаності (71,9 ± 3,8 і 42,9 ± 5,9% відповідно в основній та контрольній групах,  $p < 0,05$ ). Результати аналізу вказаного показника в залежності від деяких основних прогностичних факторів показали (табл. 9), що застосування ПАВ у хворих на РШ III стадії сприяє підвищенню 3-річної виживаності на 30 % (70,8 ± 5,6 і 39,4 ± 8,5 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Вірогідні відмінності між групами зареєстровані при T<sub>4</sub> (57,7 ± 9,7 і 16,0 ± 9,5 %); N<sub>1-3</sub> (54,3 ± 6,5 і 23,1 ± 6,7 %); ендоефітному і змішаному типах росту пухлини (72,4 ± 5,9 і 38,7 ± 8,7%); субтотальній резекції шлунка (74,6 ± 5,3 і 38,8 ± 8,1%).

В цілому найбільший ефект від застосування ПАВ спостерігали при пухлинах, які відповідають показнику T<sub>3</sub> з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Враховуючи те, що при

РШ часто характерна наявність поширених форм (до 60 %) і висока смертність протягом першого року після встановлення діагнозу, обмежені можливості хірургічного методу при лікуванні хворих III–IV стадії, а також низька чутливість до хіміо- та променевої терапії, здається доцільним включення ПАВ у схему комплексної терапії пацієнтів з цією патологією.

Проаналізовано попередні результати застосування ПАВ, виготовленої з аутологічних ПК за допомогою цитотоксичних лектинів (ЦЛ) *B. subtilis* В-7025, у 57 хворих на РШ II – III стадій ( $T_{3-4}N_{0-2}M_0$ ) [75]. Введення такої ПАВ в післяопераційний період не погіршувало загального стану хворих, не викликало суттєвих місцевих та загальних реакцій. У вакцинованих пацієнтів спостерігали збільшення кількості клітин, які забезпечують механізми неспецифічного імунітету (CD16), нормалізацію кількості Т-лімфоцитів, а також їхніх субпопуляцій (CD3, CD4, CD8). Встановлено, що РО в комплексі з введенням ПАВ сприяє збільшенню тривалості 18-місячної виживаності хворих на 14 % (порівняно з показниками у пацієнтів, яким проводили тільки хірургічне лікування) та зниженню частоти рецидивів і метастазів.

Таким чином, на сьогодні в клінічній практиці застосовується широкий спектр ПВ. Деякі з них пройшли повний цикл клінічних випробувань, інші – лише на початкових етапах розробки. Багато з них здаються перспективними, що вселяє надію на подальший успіх у лікуванні онкологічних хворих. При клінічних випробуваннях ПАВ, отриманої з аутологічних ПК за допомогою продуктів синтезу *B. subtilis*, встановлено її позитивний ефект у хворих на КРР, а також у випадках пухлин різних локалізацій, при яких вакциноterapia застосовується досить рідко, – РЛ, РМЗ, РШ. Застосування ПАВ сприяє зменшенню цитопенічних ускладнень стандартної протипухлинної терапії, стабілізує стан імунної системи, індукує специфічну відповідь клітинного імунітету, підвищує активність ефекторів при-

родної резистентності [69, 74–76, 81, 84]. Застосування ПАВ в комплексному лікуванні хворих на РМЗ сприяє нормалізації ендокринного балансу в організмі [81].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Berzofsky J.A., Terabe M., Oh S. et al.* Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer // *J Clin Invest.* – 2004. – 113, № 11. – P. 1515–1525.
2. *Rosenberg S.* Progress in human tumor immunology and immunotherapy // *Nature.* – 2001. – Vol. 411, № 6835. – P. 380–384.
3. *Espinoza-Delgado I.* Cancer vaccines // *Oncologist.* – 2002. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 20–33.
4. *Pandey M., Mathew A., Nair M.K.* Cancer vaccine: a step toward prevention and treatment of cancer // *Europ J Surg Oncol.* – 1999. – Vol. 25. – P. 209–214.
5. *Armstrong A.C., Hawkins R.E.* Vaccines in oncology: background and clinical potential // *Brit J Radiol.* – 2001. – Vol. 74, № 887. – P. 991–1002.
6. *Horig H., Kaufman H.L.* Current issues in cancer vaccine development // *Clin Immunol.* – 1999. – Vol. 92, № 3. – P. 211–223.
7. *Slingluff C.L. Jr., Speiser D.E.* Progress and controversies in developing cancer vaccines // *J Transl Med.* – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 18–26.
8. *Conry R.M., LoBuglio A.F., Loechel F. et al.* A carcinoembryonic antigen polynucleotide vaccine has in vivo anti-tumor activity // *Gene Ther.* – 1995. – Vol. 2, № 1. – P. 59–65.
9. *Livingston P.O.* Approaches to augmenting the immunogenicity of melanoma gangliosides: From whole melanoma cells to ganglioside-KLH conjugate vaccines // *Immunol Rev.* – 1995. – Vol. 145, № 1. – P. 147–166.
10. *Балдуева И.А.* Противоопухолевые вакцины // *Практическая онкология.* – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 157–166.
11. *Mosca P.J., Hobeika A.C., Clay T.M. et al.* Direct detection of cellular immune responses to cancer vaccines // *Surgery.* – 2001. – Vol. 129, № 3. – P. 248–254.
12. *Mitchell M.S.* Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy // *Semin Oncol.* – 1998. – Vol. 25, № 6. – P. 623–635.
13. *Moingeon G.* Cancer vaccines // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 19, № 11–12. – P. 1305–1326.
14. *Chen Y.T.* Cancer vaccine: identification of human tumor antigens by SEREX // *Cancer J.* – 2000. – Vol. 6, Suppl 3. – P. 208–217.
15. *Engelhard V.H., Bullock T.N., Colella T.A., Mullins D.W.* Direct identification of human tumor-associated peptide antigens and a preclinical model to evaluate their

- use // *Cancer J.* — 2000. — Vol 6, Suppl 3. — P. 272–280.
16. *Gordan J.D., Vonderheide R.H.* Universal tumor antigens as targets for immunotherapy // *Cytotherapy.* — 2002. Vol. 4, № 4. — P. 317–327.
  17. *Liu M., Acres B., Balloul J.-M. et al.* Gene-based vaccines and immunotherapeutics // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101, suppl. 2. — P. 14567–14571.
  18. *Harris J.E., Ryan L., Hoover H.C.Jr.* Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: eastern cooperative oncology group study E5283 // *J Clin Oncol.* — 2000. — Vol. 18, № 1. — P. 148–157.
  19. *Hoover H.C.Jr., Brandhorst J.S., Peters L.C. et al.* Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6,5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial // *J Clin Oncol.* — 1993. — Vol. 11, № 3. — P. 390–399.
  20. *Repmann R., Goldschmidt A.J., Richter A.* Adjuvant therapy of renal cell carcinoma patients with an autologous tumor cell lysate vaccine: a 5-year follow-up analysis // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, № 2A. — P. 969–974.
  21. *Berd D., Maguire H.C.Jr., Schuchter L.M. et al.* Autologous haptent-modified melanoma vaccine as postsurgical adjuvant treatment after resection of nodal metastases // *J Clin Oncol.* — 1997. — Vol. 15, № 6. — P. 2359–2370.
  22. *Berd D., Kairys J., Dunton C.* Autologous, haptent-modified vaccine as a treatment for human cancers // *Semin Oncol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 646–653.
  23. *Berd D., Sato T., Cohn H. et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous, haptent-modified melanoma vaccine: regression of pulmonary metastases // *Int J Cancer.* — 2001. — Vol. 94, № 4. — P. 531–539.
  24. *Berd D.* M-Vax: an autologous, haptent-modified vaccine for human cancer // *Expert Opin Biol Ther.* — 2002. — Vol. 2, № 3. — P. 335–342.
  25. *Berd D., Sato T., Maguire H.C.Jr. et al.* Immunopharmacologic analysis of an autologous, haptent-modified human melanoma vaccine // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 3. — P. 403–415.
  26. *Hersey P., Coates A.S., McCarthy W.H. et al.* Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial // *J Clin Oncol.* — 2002. — Vol. 20, № 20. — P. 4181–4190.
  27. *Ockert D., Schirmacher V., Beck N. et al.* Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma // *Clin Cancer Res.* — 1996. — Vol. 2, № 1. — P. 21–28.
  28. *Schirmacher V., Haas C., Bonifer R. et al.* Human tumor cell modification by virus infection: an efficient and safe way to produce cancer vaccine with pleiotropic immune stimulatory properties when using Newcastle disease virus. // *Gene Ther.* — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 63–73.
  29. *Hanna M.G.Jr., Hoover H.C.Jr., Vermorken J.B. et al.* Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise // *Vaccine.* — 2001. — Vol. 19, № 17–19. — P. 2576–2582.
  30. *Ransom J.H., Pelle B.A., Hubers H. et al.* Identification of colon-tumor-associated antigens by T-cell lines derived from tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral-blood lymphocytes from patients immunized with an autologous tumor-cell with Bacillus Calmette-Querin vaccine // *Int J Cancer.* — 1993. — Vol. 54, № 5. — P. 734–740.
  31. *Vermorken J.B., Claessen A.M., van Tinteren H. et al.* Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9150. — P. 345–350.
  32. *Salgia R., Lynch T., Skarin A. et al.* Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma // *J Clin Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 4. — P. 624–630.
  33. *Simons J.W., Mikhak B., Chang J.F. et al.* Induction of immunity to prostate cancer antigens: results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex vivo gene transfer // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59, № 20. — P. 5160–5168.
  34. *Soiffer R., Lynch T., Mihm M. et al.* Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma // *Proc Nat Acad Sci USA.* — 1998. — Vol. 95, № 22. — P. 13141–13146.
  35. *Soiffer R., Hodi F.S., Haluska F. et al.* Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma // *J Clin Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 17. — P. 3343–3350.
  36. *Jocham D., Richter A., Hoffmann L. et al.* Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9409. — P. 594–599.
  37. *Kuang M., Peng B.G., Lu M.D. et al.* Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for post-

- surgical recurrence of hepatocellular carcinoma // *Clin Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, № 5. — P. 1574–1579.
38. *Uyl-de Groot C.A., Vermorken J.B., Hanna M.G.Jr. et al.* Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits // *Vaccine.* — 2005. — Vol. 23, № 17–18. — P. 2379–2387.
  39. *Greten T.F., Jaffee E.M.* Cancer vaccines // *J Clin Oncol.* — 1999. — Vol. 17, № 3. — P. 1047–1060
  40. *McCune C.S., O'Donnell R.W., Marquis D.M., Sahasrabudhe D.M.* Renal cell carcinoma treated by vaccines for active specific immunotherapy: correlation of survival with skin testing by autologous tumor cells // *Cancer Immunol Immunother.* — 1990. — Vol. 32, № 1. — P. 62–66.
  41. *Sinkovics J.G.* Viral oncolysates as human tumor vaccine // *Int Rev Immunol.* — 1991. — Vol. 7. — P. 259–287.
  42. *Sivanandham M., Ditaranto K., Shaw P. et al.* A phase III randomized, multiinstitutional trial of vaccinia melanoma oncolysate-active specific immunotherapy for patients with melanoma — an overview // *Vaccine Res.* — 1996. — Vol. 5. — P. 215–222.
  43. *Wallack M.K., Sivanandham M., Balch C.M. et al.* Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial // *J Am Coll Surg.* — 1998. — Vol. 187, № 1. — P. 69–77.
  44. *Liang W., Wang H., Sun T.M. et al.* Application of autologous tumor cell vaccine and NDV vaccine in treatment of tumors of digestive tract // *World J Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9, № 3. — P. 495–498.
  45. *Schirmacher V., Feuerer M., Beckhove P. et al.* T cell memory, anergy and immunotherapy in breast cancer // *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 201–208.
  46. *Schneider T., Gerhards R., Kirches E., Firsching R.* Preliminary results of active specific immunization with modified tumor cell vaccine in glioblastoma multiforme // *J Neurooncol.* — 2001. — Vol. 53, № 1. — P. 39–46.
  47. *Luiten R.M., Kueter E.W., Mooi W. et al.* Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 35. — P. 8978–8991.
  48. *Dillman R.O., Beutel L.D., De Leon C., Nayak S.K.* Short-term tumor cell lines from breast cancer for use as autologous tumor cell vaccines in the treatment of breast cancer // *Cancer Biother Radiopharm.* — 2001. — Vol. 16, № 3. — P. 205–211.
  49. *Dillman R.O., Wiemann M., Nayak S.K. et al.* Interferon-gamma or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered as adjuvants with a vaccine of irradiated autologous tumor cells from short-term cell line cultures: a randomized phase 2 trial of the cancer biotherapy research group // *J Immunother.* — 2003. — Vol. 26, № 4. — P. 367–373.
  50. *Shawler D.L., Bartholomew R.M., Garrett M.A. et al.* Antigenic and immunologic characterization of an allogeneic colon carcinoma vaccine // *Clin Exp Immunol.* — 2002. — Vol. 129, № 1. — P. 99–106.
  51. *Eaton J.D., Perry M.J., Nicholson S. et al.* Allogeneic whole-cell vaccine: a phase I/II study in men with hormone-refractory prostate cancer // *BJU Int.* — 2002. — Vol. 89, № 1. — P. 19–26.
  52. *Elliott G.T., McLeod R.A., Perez J.* Interim results of a phase II multicenter clinical trial evaluating the activity of a therapeutic allogeneic melanoma vaccine in the treatment of disseminated malignant melanoma // *Semin Surg Oncol.* — 1993. — Vol. 9, № 3. — P. 264–272.
  53. *Vaishampayan U., Abrams J., Darrach D. et al.* Active immunotherapy of metastatic melanoma with allogeneic melanoma lysates and interferon alpha // *Clin Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8, № 12. — P. 3696–3701.
  54. *Arienti F., Sule-Suso J., Belli F. et al.* Limited antitumor T cell response in melanoma patients vaccinated with interleukin-2 gene-transduced allogeneic melanoma cells // *Hum Gene Ther.* — 1996. — Vol. 7, № 16. — P. 1955–1963.
  55. *Maio M., Fonsatti E., Lamaj E.* Vaccination of stage IV patients with allogeneic IL-4- or IL-2-gene-transduced melanoma cells generates functional antibodies against vaccinating and autologous melanoma cells // *Cancer Immunol Immunother.* — 2002. — Vol. 51, № 1. — P. 9–14.
  56. *O'Rourke M.G., Johnson M., Lanagan C. et al.* Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine // *Cancer Immunol Immunother.* — 2003. — Vol. 52, № 6. — P. 387–395.
  57. *Katano M., Morisaki T., Koga K. et al.* Combination therapy with tumor cell-pulsed dendritic cells and activated lymphocytes for patients with disseminated carcinomas // *Anticancer Res.* — 2005. — Vol. 25, № 6A. — P. 3771–3776.
  58. *Nestle F.O., Alijagic S., Gilliet M. et al.* Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells // *Nat Med.* — 1998. — Vol. 4, № 3. — P. 328–332.
  59. *Lee W.C., Wang H.C., Hung C.F. et al.* Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells: a clinical trial // *J Immunother.* — 2005. — Vol. 28, № 5. — P. 496–504.
  60. *Yu J.S., Liu G., Ying H. et al.* Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64, № 14. — P. 4973–4979.



61. *Pandha H.S., John R.J., Hutchinson J. et al.* Dendritic cell immunotherapy for urological cancers using cryopreserved allogeneic tumour lysate-pulsed cells: a phase I/II study // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94, № 3. — P. 412–418.
62. *Hirschowitz E.A., Foody T., Kryscio R. et al.* Autologous dendritic cell vaccines for non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 14. — P. 2808–2815.
63. *Avigan D., Vasir B., Gong J. et al.* Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses // *Clin Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, № 14. — P. 4699–4708.
64. *Kugler A., Stuhler G., Walden P. et al.* Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids // *Nat Med.* — 2000. — Vol. 6, № 3. — P. 332–336.
65. *Srivastava P.K., Udono H.* Heat shock protein-peptide complexes in cancer immunotherapy // *Curr Opin Immunol.* — 1994. — Vol. 6, № 5. — P. 728–732.
66. *Mazzaferro V., Coppa J., Carrabba M.G. et al.* Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer // *Clin Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9, № 9. — P. 3235–3245.
67. *Ludewig B., Ochsenbein A.F., Odermatt B. et al.* Immunotherapy with dendritic cells directed against tumor antigens shared with normal host cells results in severe autoimmune disease // *J Exp Med.* — 2000. — Vol. 191, № 5. — P. 795–804.
68. *Panelli M. C., Wunderlich J., Jeffries J. et al.* Phase 1 study in patients with metastatic melanoma of immunization with dendritic cells presenting epitopes derived from the melanoma-associated antigens MART-1 and gp100 // *J Immunother.* — 2000. — Vol. 23, № 4. — P. 487–498.
69. *Зайчук В.В., Потебня Г.П., Лисовенко Г.С. та ін.* Ефективність застосування протипухлинної аутовакцини в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози II стадії // *Онкологія.* — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 52–58.
70. *Затула Д.Г.* Микроорганізми, рак і протипухольовий імунітет. — К.: Наук. думка, 1985. — 213 с.
71. *Колесник Е.А., Потебня Г.П., Кикоть В.А. и др.* Протипухольова аутовакцина в лікуванні хворих на розповсюджений колоректальний рак // *Онкологія.* — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 104–109.
72. *Потебня Г.П., Смоланка І.І., Лисовенко Г.С. и др.* Ефективність імунотерапії аутовакциною в лікуванні хворих на рак легкого // *Онкологія 2000.* — Т. 2, № 3. — С. 191–194.
73. *Потебня Г.П., Танасієнко О.А., Лисовенко Г.С., Савцова З.Д.* Використання цитотоксичних лектинів бактеріального походження в імунотерапії експериментальних пухлин. В: Структура і біологічна активність бактеріальних біополімерів. — К.: Київський університет, 2003. — С. 235–304.
74. *Потебня Г.П., Скляр С.Ю., Бендюг Г.Д. та ін.* Використання протипухлинної аутовакцини при комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози // *Укр хіміотерап журнал.* — 2003. — Т. 17, № 2. — С. 48–52.
75. *Чорний В.О., Потебня Г.П., Лисовенко Г.С. та ін.* Перспективи застосування протипухлинної аутовакцини в лікуванні хворих на поширений рак шлунка // *Онкологія.* — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 107–110.
76. *Смоланка І.І.* Комбіноване лікування хворих на рак легень / Автореф. дис... д-ра біол.наук: 14.01.07 / Ін-т онкології АМН України. Київ, 2001. — 38 с.
77. *Schulof R.S., Mai D., Nelson M.A. et al.* Active specific immunotherapy with an autologous tumor cell vaccine in patients with resected non-small cell lung cancer // *Mol Biother.* — 1988. — Vol. 1, № 1. — P. 30–36.
78. *Butts C., Murray N., Maksymiuk A. et al.* Randomized phase IIb trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 27. — P. 6674–6681.
79. *Emens L.A., Reilly R.T., Jaffee E.M.* Breast cancer vaccines: maximizing cancer treatment by tapping into host immunity // *Endocrine-Related Cancer.* — 2005. Vol. 12. — P. 1–17.
80. *Peoples G.E., Gurney J.M., Hueman M.T. et al.* Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 30. — P. 7536–7545.
81. *Потебня Г.П., Скляр С.Ю., Бендюг Г.Д. та ін.* Влияние аутовакцины на показатели иммунной системы и гормональный гомеостаз при комплексном лечении больных раком молочной железы // *Онкология.* — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 175–179.
82. *Diederichsen A.C., Stenholm A.C., Kronborg O. et al.* Immunization of colorectal cancer patients with autologous tumor cells // *Oncol Rep.* — 1998. — Vol. 5, № 4. — P. 823–826.
83. *Mosolits S., Ullenhag G., Mellstedt H.* Therapeutic vaccination in patients with gastrointestinal malignancies. A review of immunological and clinical results // *Ann Oncol.* — 2005. — Vol. 16, № 6. — P. 847–862.
84. *Потебня Г. П., Семерников В. А., Хуторной С. В. и др.* Влияние протипухольовой аутовакцины на некоторые показатели иммунного статуса больных с аденокарциномой прямой кишки // *Эксперим онкол.* — 2001. — Т. 23, № 3. — С. 189–192.
85. *Потебня Г. П., Семерников В. А., Хуторной С. В. и др.* Модуляция антигенных свойств опухолевых клеток с помощью продуктов метаболизма *Vac. mesentericus*

АБ-56 // Эксперим онкол. — 1999. — Т. 21, № 3–4. — С. 223–227.

86. *Potebnya G.P., Tanasienko O.A., Titova G.P. et al.* Specificity and biological activity of cytotoxic lectins synthesized by *Bacillus subtilis* B-7025 // *Exp Oncol.* — 2002. — Vol. 24, № 2. — P. 150–152.

*Г. П. Потебня, Г. С. Лисовенко, В. Ф. Чехун*

ПУТИ К ВНЕДРЕНИЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ  
ВАКЦИН СЕРИИ ИЭПОР В КЛИНИЧЕСКУЮ  
ПРАКТИКУ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
УЧРЕЖДЕНИЙ УКРАИНЫ

Приведен обзор результатов клинических исследований эффективности противоопухолевых вакцин, созданных на основе препаратов аутологических или аллогенных опухолевых клеток или их лизатов. Приведены основные результаты клинических испытаний разработанных в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины противоопухолевых вакцин, изготовленных из аутологических опухолевых клеток с помощью продуктов синтеза *B. subtilis*.

*Ключевые слова:* противоопухолевые вакцины, иммунотерапия рака, онкологические больные, выживаемость.

*H.P. Potebnya, G.S. Lisovenko, V.F. Chekhun*

APPLICATION OF CANCER VACCINES OF IEPOR  
SERIES INTO CLINICAL PRACTICE  
OF ONCOLOGICAL ESTABLISHMENTS  
OF UKRAINE

The article presents the review of clinical studies dealing with effectiveness of anticancer vaccines based on whole autologous or allogenic tumor cells or their lysates. The main results of clinical investigations of produced at R.Ye. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology (National Academy of Sciences of Ukraine) anticancer vaccines based on autologous tumor cells and metabolic products of *B.subtilis* are described.

*Key words:* cancer vaccine, immunotherapy of cancer, oncological patients, survival.

Надійшла до редакції 23.04.08.