



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27072 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 35/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

1

2

(21) u200707171

(22) 25.06.2007

(24) 10.10.2007

(72) ЯЦЕНКО ЛЮДМИЛА ДМИТРІВНА, UA

(73) ЯЦЕНКО ЛЮДМИЛА ДМИТРІВНА, UA

(56)

(57) Спосіб хіміопроменевого лікування розповсюдженого дрібноклітинного раку легені, що включає хіміотерапію, яку здійснюють крапельно внутрішньовенним введенням цитостатика, після закінчення 4 курсів хіміотерапії використовують дистанційну променеву терапію з включенням в обсяг опромінення первинної пухлини, середостіння, коренів обох легенів, шийно-надключичних зон з обох сторін, опромінення

здійснюють у 2 етапи: на 1-му етапі лікування опромінення проводять РОД 2 Гр, 10 фракцій, СОД 20 Гр, а на 2-му етапі (через 2 тижні) - РОД 2 Гр, СОД 30 Гр, променеву терапію шийно-надключичних зон проводять РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, причому при метастатичному ураженні надключичних лімфатичних вузлів проводять додаткове опромінення зони ураження локальним полем РОД 2 Гр, СОД 20 Гр, який відрізняється тим, що як цитостатик використовують поліплатилен в дозі 300 мг/м² кожного дня протягом 6 діб, в подальшому хворі отримують наступні 4 курси поліплатиліну з інтервалом між курсами у 4 тижні без променевої терапії.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до онкології, та може бути використана для хіміопроменевого лікування розповсюдженого дрібноклітинного раку легені (ДРЛ) протипухлинним препаратом платини - поліплатиленом.

Відомо, що хіміотерапія (ХТ) є основою лікування хворих ДРЛ. Ряд загальних положень відносно хіміотерапії доведений у рандомізованих дослідженнях та є загальноприйнятим. ДРЛ - пухлина, що характеризується швидким ростом та ранньою генералізацією процесу, найчастіше діагностується в стадії, коли хірургічне лікування вже неможливо. Біля двох третин хворих на ДРЛ уже при першому зверненні до лікаря мають ознаки метастазування, у 10% виявляють метастазування в головний мозок. Відомий спосіб лікування хворих ДРЛ поліхімотерапією з використанням цитостатиків, зокрема з включенням препарату платини - цисплатину [Н.И. Переводчикова. Прогноз и терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого. VI Российская онкологическая конференция. - М. 25-27 ноября 2003г.].

Недоліком цього аналогу є те, що таке лікування є недостатньо ефективним для хворих на ДРЛ.

За прототип нами обраний спосіб хіміопроменевого лікування розповсюдженого дрібноклітинного раку легені, за яким використовують хіміотерапію, яку здійснюють крапельно внутрішньовенним введенням цитостатика, в якості якого використовують цисплатину у дозі 70 мг/м² у режимі поліхімотерапії (схема ЕС, що включає, крім цисплатини, етопозид 120 мг/м²) - внутрішньовенно крапельно з 1 по 3 дні з інтервалом 4 тижні - 6 курсів та після закінчення 4 курсів хіміотерапії використовують дистанційну променеву терапію з включенням в обсяг опромінення первинної пухлини, середостіння, коренів обох легень, шийно-надключичних зон з обох сторін, яку здійснюють у 2 етапи: на 1-му етапі лікування проводять РОД 2 Гр, 10 фракцій, СОД 20 Гр, а на 2-му етапі (через 2 тижні) РОД 2 Гр, СОД 30 Гр, променеву терапію шийно-надключичних зон проводять РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, при чому при метастатичному ураженні надключичних лімфатичних вузлів проводять додаткове опромінення зони ураження локальним полем РОД 2 Гр, СОД 20 Гр [Niell H.B. et al. Randomized phase III intergroup trial (CALGB 9732) of etoposide (VP - 16) and cisplatin (DDP) with or without paclitaxel (TAX) and G-CSF in patients with extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC). Program and abstracts of the American Society of

(13) U

(11) 27072

(19) UA

Clinical Oncology 38th Annual Meeting, May 18-21, 2002; Orlando, Florida. 1169].

Недоліком прототипу є те, що хіміотерапія з використанням цитостатика: цисплатину та етопозиду, яка входить як складова в хіміопроменеву терапію, недостатньо підвищує терапевтичний ефект впливу на ДРЛ, крім того недоліком прототипу є нефро- та гематотоксична дія цисплатину на стан здоров'я хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищити ефективність хіміотерапевтичного лікування хворих на дрібноклітинний рак легені, підвищити показники якості життя хворих після лікування.

Поставлена задача досягається тим, що при лікуванні розповсюдженого дрібноклітинного раку легені, що включає хіміотерапію, яку здійснюють крапельно внутрішньовенним введенням цитостатика поліплатиліну, після закінчення 4 курсів хіміотерапії використовують дистанційну променеву терапію з включенням в обсяг опромінення первинної пухлини, середостіння, коренів обох легенів, шийно-надключичних зон з обох сторін, опромінення здійснюють у 2 етапи: на 1-му етапі лікування проводять РОД 2Гр, 10 фракцій, СОД 20Гр, а на 2-му етапі (через 2 тижні) - РОД 2Гр, СОД 30Гр, променеву терапію шийно-надключичних зон проводять РОД 2Гр, СОД 40Гр, при чому при метастатичному ураженні надключичних лімфатичних вузлів проводять додаткове опромінення зони ураження локальним полем РОД 2Гр, СОД 20Гр, при проведенні хіміотерапії використовують поліплатилілен в дозі 300мг/м² кожного дня на протязі 6 діб, в подальшому хворі отримують наступні 4 курса поліплатиліну з інтервалом між курсами у 4 тижні без променевої терапії.

Спосіб лікування здійснювали наступним чином.

При лікуванні використовували цитостатик поліплатилілен-(Polyplatilen)-полі{гекса-цис[хлорамінакваплатини(II)]}-μ- дезоксирибонуклеат.

Фармакологічна група - антинеобластичний засіб, сполуки платини. Фармакопейний код АТС L01XA. Препарат зареєстрований Державним Фармакологічним Центром МОЗ України 27.08.2004, реєстраційне посвідчення №UA/1774/01/01.

За заявленою корисною моделлю способу лікування ДРЛ проводили порівняльний аналіз ефективності хіміопроменевого лікування розповсюдженого дрібноклітинного раку легені у режимі монохіміотерапії поліплатиліном (основна група із 20 пацієнтів) та у режимі ЕС: цисплатин + етопозид (група контролю із 25 пацієнтів).

Пацієнти основної групи одержували поліплатилілен у режимі монотерапії в дозі 300мг/м² щодня протягом 6 днів внутрішньовенно крапельно з інтервалом між курсами 4 тижні. Хворі одержали по 4 курси поліплатиліну. Пацієнти групи контролю одержували цисплатин у дозі 70мг/м² у режимі поліхіміотерапії (схема ЕС, що включає, крім цисплатина, що вводили внутрішньовенно крапельно щоденно, етопозид 120мг/м² - внутрішньовенно крапельно з 1 по 3 дні) з інтервалом 4 тижні - 6 курсів.

Після закінчення 4 курсів ПХТ проводили дистанційну променеву терапію з включенням в об'єм опромінення первинної пухлини, середостіння, коренів обох легенів, шийно-надключичних зон з обох сторін. Дистанційна променева терапія первинної пухлини, середостіння, коренів обох легенів здійснювалася в 2 етапи. На 1-му етапі лікування проводиться РОД 2Гр, 10 фракцій, СОД 20Гр. На 2-му етапі (через 2 тижні) РОД 2Гр, СОД 30Гр. Променева терапія шийно-надключичних зон проводиться РОД 2Гр, СОД 40Гр. При метастатичному ураженні надключичних лімфатичних вузлів проводили додаткове опромінення зони ураження локальним полем РОД 2Гр, СОД 20Гр.

Оцінку ефективності лікування провадили після II та V курсів хіміотерапії за допомогою рентгенографії і/або комп'ютерної томографії органів грудної та черевної порожнини, а також через 3 та 6 місяців після завершення лікування.

Оцінку загальної та безрецидивної виживаності провадили через 3, 6, 12 та 24 місяці після завершення хіміопроменевого лікування.

Результати лікування поліплатиліном у порівнянні зі схемою ЕС у хворих на розповсюдженими дрібноклітинний рак легені наведені в таблиці 1.

Динаміка вогнищ пухлинних уражень при поліплатиліном у порівнянні зі схемою ЕС у

| Терміни спостереження | Основна група | | | |
|-----------------------|---------------|----------|------------|----|
| | Стабілізація | Регресія | Прогресув. | С- |
| Після 2 курсу ХТ | 10 (50%) | 9 (45%) | 1 (5%) | |
| Після 5 курсу ХТ | 2 (10%) | 16 (80%) | 2 (10%) | |
| Через 3міс. після ХТ | 1 (5%) | 16 (80%) | 3 (15%) | |
| Через 6міс. після ХТ | 0 | 17 (85%) | 3 (15%) | |

Після 2-го курсу хіміотерапії число випадків регресії захворювання в основній групі (9 чоловік - 45%) трохи менше за число випадків стабілізації процесу (10 чоловік - 50%), а в групі контролю на цьому етапі спостереження число випадків регресії вище - 11 чоловік (55%), тоді як число випадків стабілізації процесу менше, ніж у основній групі - 8 (40%) - при рівному числі випадків прогресування захворювання (1 чоловік - 4%). При подальшому спостереженні в усі терміни в основній групі, у порівнянні з групою контролю, відзначається зменшене число випадків прогресування захворювання, як в процесі лікування, так і після його завершення.

При продовженні лікування в основній групі співвідношення змінюється на користь числа випадків регресії пухлинної маси: після 5 курсу в основній групі регресія відзначається в 16 хворих (80%), така ж кількість хворих має параметри часткової регресії через 3 місяці після завершення хіміотерапевтичного лікування. У групі контролю після 5 курсу параметри часткової регресії визначаються в 11 пацієнтів (55%), через 3 місяці після завершення хіміотерапевтичного лікування в 10 пацієнтів (50%); надалі таке співвідношення

зберігається. У цей період пацієнти завершують променеву терапію, і подальші результати є наслідком реалізації ефекту комбінованого лікування. Кількість хворих з параметрами стабілізації процесу спочатку вище в основній групі (10 чоловік - 50%, у порівнянні з групою контролю - 8 чоловік - 40%); надалі число хворих з параметрами стабілізації зменшується як в основній, так і в контрольній групах. Зменшення цієї підгрупи в основній та контрольній групах відбувається в основному за рахунок переходу хворих у підгрупу з параметрами прогресування процесу, однак в основній групі число випадків регресії залишається стабільним, а в контрольній групі зменшується. У 14 випадках у основній групі до моменту закінчення хіміотерапії відзначається часткова регресія пухлини, у 4 випадках зареєстрована повна регресія, що утримувалася під час подальшого спостереження. У групі контролю до моменту закінчення ХТ повна регресія також зареєстрована в 4 хворих, однак усі пацієнти до 6-місячного терміну спостереження перейшли в підгрупу прогресування процесу та приступили до лікування за зміненою схемою.

Спостереження за динамікою регресії вогнищ уражень дозволяють відзначити, що поліплатилен забезпечує трохи відстрочений, але більш стабільний ефект.

Після завершення хіміопроменевого лікування були відслідковані віддалені результати загальної та безрецидивної виживаності хворих на ДРЛ при використанні поліплатилену в складі курсу хіміопроменевої терапії в порівнянні зі схемою ЕС (Таблиці 2, 3).

6 місяців складала 70%, а через 12 та 24 місяці - по 20%, тоді як у групі контролю відповідно - 40%, 10% та 5%.

Використання запропонованого способу лікування дрібноклітинного раку легені забезпечує в порівнянні з існуючими способами лікування наступні переваги:

- ефективність використання поліплатилену в складі хіміопроменевої терапії для лікування хворих на розповсюджений дрібноклітинний рак легені вища, ніж стандартної схеми ЕС;

- загальна виживаність хворих на розповсюджений дрібноклітинний рак легені, що одержували поліплатилен, вища у порівнянні з пацієнтами, що одержували комбінацію цисплатина та етопозиди;

- безрецидивна виживаність хворих розповсюдженим дрібноклітинним раком легені, що одержували поліплатилен, вища у порівнянні з пацієнтами, що одержували комбінацію цисплатина та етопозиди;

- поліплатилен є низькотоксичним препаратом платини з пролонгованою дією, що дає змогу проводити повноцінні курси лікування хворих на розповсюджені форми дрібноклітинного раку легені;

- якість життя хворих на фоні лікування поліплатиленом краща та більш стабільна, ніж у пацієнтів, яких лікували за схемою ЕС.

Таблиця 2

Загальна виживаність хворих розповсюдженим дрібноклітинним раком легені при використанні поліплатилену та схеми ЕС в хіміопроменевій терапії

| Групи хворих | Загальна виживаність | | | |
|----------------|----------------------|-----------|------------|-----------|
| | 3 місяці | 6 місяців | 12 місяців | 24 місяця |
| Основна група | 100% | 70% | 45% | 20% |
| Група контролю | 90% | 60% | 35% | 5% |

Таблиця 3

Безрецидивна виживаність хворих розповсюдженим дрібноклітинним раком легені при використанні поліплатилену та схеми ЕС в хіміопроменевій терапії

| Групи хворих | Безрецидивна виживаність | | | |
|----------------|--------------------------|-----------|------------|-----------|
| | 3 місяці | 6 місяців | 12 місяців | 24 місяця |
| Основна група | 85% | 70% | 20% | 20% |
| Група контролю | 60% | 40% | 10% | 5% |

Представлені в таблицях дані демонструють ряд переваг застосування поліплатилену в складі хіміопроменевої терапії хворих розповсюдженим ДРЛ забезпечує більш тривалий безрецидивний період та більш високий показник загальної виживаності, ніж у групі контролю. Так, в основній групі загальна виживаність хворих через 12 місяців складала 45%, а через 24 місяці - 20%, тоді як у групі контролю відповідно 35% та 5%. Безрецидивна виживаність в основній групі через