



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59300 (13) A

(51) 7 A61M5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА САРКОМУ М'ЯКИХ ТКАНИН КІНЦІВОК І ТУЛУБА

1

2

(21) 20021210585

(22) 26 12 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Папівець Андрій Юр'євич, Толстоп'ятов Борислав Овксентійович, Коноваленко Володимир Федорович, Коровін Сергій Ігоревич, Потебня Григорій Платонович, Лісовенко Галина Степанівна

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб неоад'ювантної хіміотерапії хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба, що включає системну внутрішньовенну поліхіміотерапію в передопераційний період, який відрізняється тим, що перед початком лікування за допомогою тесту "in vitro" гальмування активності депідрогеназ клітин пухлини визначають індивідуальну чутливість новоутворення до хіміопрепаратів і подальше лікування планують з врахуванням отриманих даних

Винахід стосується медицини, зокрема - клінічної онкології

Системна неоад'ювантна хіміотерапія є одним із компонентів комплексного лікування хворих на саркому м'яких тканин (СМТ) кінцівок і тулуба. Але можливості хіміотерапії (ХТ) обмежені недостатньою чутливістю новоутворення до препаратів, що вводяться хворому. Різні схеми ХТ, як моно- так і полі-, стикаються з тим, що відповідь на проведення лікування спостерігається у 17-32% пацієнтів (1, 2, 3). В той же час інтенсифікація лікування за рахунок підвищення доз хіміопрепаратів призводить до великої кількості ускладнень (наприклад у 47% хворих спостерігається фебрильна нейтропенія), що теж суттєво обмежує можливість такого лікування (4). Треба мати на увазі, що термін СМТ об'єднує досить різні і неоднорідні новоутворення, а це ще більше ускладнює підбір лікувальних схем для кожного хворого, а також прогнозування клінічного перебігу захворювання. Тобто ми стикаємось з суттєвими складнощами при призначенні ХТ і при гістологічно подібних пухлинах, бо вони теж мають індивідуальні коливання хіміочутливості (5). Для подолання цієї перешкоди були запропоновані методики визначення індивідуальної чутливості пухлинної тканини до хіміопрепаратів (6, 7, 8).

За прототип поданої заявки нами обрано спосіб проведення системної ХТ хворим на СМТ за схемою CyVADIC (Elias A.D. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas Clin Orthopedics and Related Res 1993, 289:94-105). Цей спосіб передбачає

внутрішньовенне введення наступних хіміопрепаратів: циклофосфану - по 500мг/м² (поверхні тіла) в 1 день, вінкрістину - по 1,5мг/м² в 1 і 5 день, адриаміцину - по 50мг/м² в 1 день, та дакарбазину - по 250мг/м² в 1 і 5 день.

Позитивною рисою прототипу є те, що він дозволяє поліпшити результати лікування хворих на СМТ, що видно по результатах терапії хворих на низькодиференційовані пухлини.

Недоліком прототипу є те, що новоутворення не однаково чутливі до цитостатиків, що вводяться - тобто є хіміорезистентними. Тому отриманий результат часто є гіршим за очікуваний. Підвищення доз антибластомних препаратів призводить до збільшення частоти ускладнень, небезпечних для життя хворого.

В основу винаходу поставлено задачу створити спосіб неоад'ювантної хіміотерапії хворих на саркому м'яких тканин кінцівок і тулуба, який шляхом визначення індивідуальної чутливості пухлини до хіміотерапевтичних препаратів дозволить подолати хіміорезистентність новоутворення і гнучко модифікувати схеми ХТ у кожного пацієнта та відмовитися від жорстких схем терапії, а також не застосовувати підвищені дози хіміопрепаратів, щоб уникнути важких ускладнень.

Поставлена задача вирішується розробкою способу неоад'ювантної системної ПХТ, який включає внутрішньовенну ПХТ, що проводиться після визначення індивідуальної чутливості клітин пухлини до 15-17 різних антибластомних препаратів за допомогою тесту гальмування "in vitro" акти-

(13) A

(11) 59300

(19) UA

вності депрогеназ клітин новоутворення до протипухлинних лікарських речовин

Перед початком лікування виконується аспіраційна біопсія для морфологічного підтвердження діагнозу, а також для забору 2-3мм³ пухлинної тканини в стерильних умовах для тестування "in vitro" індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів. Для цього використовується мікрomodифікований метод визначення чутливості пухлинних клітин до антибластомних препаратів по зміні (гальмуванню) їх депрогеназної активності за допомогою скляних каплярів, що містять агар. Цей метод не надто складний у порівнянні з іншими, простий за виконанням та достатньо експресивний. Клітини новоутворення змішуються з розчином метиленової синьки та препарату, що тестується. Ними були застосовані такі речовини: доксорубіцин, форморубіцин, блеоцин, етопозид, вінкрістин, гемзар, дакарбазин, цисплатин, карбоплатин, метотрексат, мітоген, мітоміцин С, нуклеоплат, тіо-теф, 5-фторурацил, циклофосфан. Розрахунок концентрацій препаратів здійснюється на основі рекомендованих фармакологічних доз. Вказану суміш перенесли в скляний капляр. Результати оцінювали через 24 години інкубації в термостаті при температурі 37°C. Активність препаратів характеризується як активні, частково активні та неактивні.

За результатами тестування пацієнту признається неoad'ювантна ПХТ такими ліками, які є активними саме по відношенню до цього новоутворення. У всіх хворих застосовані схеми відрізнялися від загальноновизнаної (прототипу). Розроблений спосіб дозволяє не використовувати препарати, що будуть малоефективними у конкретної особи, зменшити навантаження на органи та системи (переважно на кровотворну та серцево-судинну), а також зменшити ймовірність ускладнень. По закінченню вищевказаного етапу проводиться променева терапія ділянки новоутворення на гама терапевтичній установці "Рокус" щоденно разовою вогнищевою дозою (РВД) 2,2-2,5Гр до сумарної вогнищевої дози (СВД) 35-40Гр. Оперативне втручання планується через 3-4 тижні після закінчення променевого лікування в обсязі, як правило, видалення новоутворення під загальним знеболюванням.

Застосування запропонованого способу в клінічній практиці дозволило одержати часткову регресію новоутворення перед операцією у 56% хворих, у інших пацієнтів спостерігалась стабілізація розмірів пухлини. Ускладнення під час ХТ в вигляді лейкопенії легкого ступеню спостерігалась у 6% осіб і добре корегувалась рутинними способами. Всім хворим виконано радикальне органозберігаюче хірургічне втручання. Після операції не спостерігалось збільшення кількості гнійно-запальних та інших ускладнень. Крім того, запропонований спосіб дозволяє не застосовувати у більшості хворих високодозову ХТ, яка значно збільшує кількість і важкість ускладнень. Локальні рецидиви виникли у 16,7% хворих, а показник 3-річного виживання становив 76,2%, що краще ніж у групах пацієнтів, що лікувались за раніше розробленими способами (зокрема схемою CyVADIC).

Прикладом реалізації заявленого способу лікування можуть вважатися наведені витяги з історій хвороб двох хворих.

Хвора К 63 років (історія хвороби №5121) надійшла в клініку із скаргами на пухлину лівого плеча, болі в ділянці новоутворення. Після обстеження встановлено діагноз: крупноклітинна саркома м'яких тканин лівого плеча, G₃T₂N₀M₀, III-Б стадія. Патологістологічний висновок - №17756-8/2000. Тестування in vitro на індивідуальну чутливість до хіміопрепаратів показало, що пухлинна тканина найбільш чутлива до доксорубіцину та циклофосфану. Хворій був проведений курс системної поліхіміотерапії в таких сумарних дозах: доксорубіцин - 100мг, циклофосфан - 2,4г. По закінченні хіміотерапії проводилась променева терапія на апараті "Рокус" в РВД - 2,4Гр до СВД - 38Гр.

Через 3 тижні пухлина значно зменшилась у розмірах. Де раніше було новоутворення можна спостерігати лише невелике ущільнення тканин без чітких контурів - регресія була оцінена в 80-90%. Під загальним знеболюванням була виконана операція видалення пухлини м'яких тканин лівого плеча. Післяопераційний період протікав без ускладнень. При гістологічному вивченні операційного матеріалу знайдено лише зони некрозу та розростання сполучної тканини, життєздатна пухлинна паренхіма не знайдена. Хвора спостерігається на протязі 2 років без проявів захворювання.

Хвора У 41 року (історія хвороби №4027) надійшла в клініку із скаргами на пухлину нижньої третини стегна та підколінної ділянки, болі в ній, набряк гомілки та стопи, кульгання. Після обстеження встановлено діагноз: синовіальна саркома лівого стегна, G₃T₂N₀M₀, III-Б стадія. Патологістологічний висновок № 12772-4/99. Тестування in vitro на індивідуальну чутливість до хіміопрепаратів показало, що пухлина найбільш чутлива до 5-фторурацилу та цисплатину. Хворій був проведений курс системної поліхіміотерапії в сумарних дозах: цисплатин - 100мг та 5-фторурацил - 1500мг. По закінченні хіміотерапії проводилась променева лікування ділянки новоутворення на апараті "Рокус" в РВД - 2,4 Гр до СВД - 40Гр.

Через 3 тижні у хворої практично пройшли болі, зник набряк гомілки та стопи, значно зменшилися розміри пухлини - приблизно на 40-50%. Під загальним знеболюванням була виконана операція видалення пухлини м'яких тканин правого стегна. Післяопераційний період протікав без ускладнень. При гістологічному вивченні операційного матеріалу знайдено великі зони некрозу, серед котрих пухлинна тканина була в стані виражених дистрофічних змін. Хвора спостерігається на протязі 3 років без рецидиву захворювання, працює за фахом.

Джерела інформації

1. Santoro A, et al. A randomized EORTC study in advanced soft tissue sarcomas (STS): ADM vs ADM + IFX vs CyVADIC. Proc ASCO 1990, 9 A1196.

2. O'Bryan R M, et al. Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. Cancer 1977, 39 1940-48.

3 Elias A D. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas Clin Orthopedics and Related Res 1993, 289 94-105 (прототип)

4 Lopez-Pousa A, et al Phase II Trial of Doxorubicin and High-Dose Ifosfamide (DXHDI) in Advanced Previously Untreated Soft Tissue Sarcomas (STS) Patients Proc ASCO 1999, A2101

5 Rojo A T. Drug Resistance Cancer Therapy Boston, 1989 27-36

6 Потебня Г П, Шумилина В В, Лисовенко Г С и др Тестирование in vitro чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам Ук-

раїнський хіміотерапевтичний журнал 2000, т 2 26-29

7 Кузнецова Н Н, Нуриджанянц С С, Пан З П, Мухамедханова Ф С Клеточная тест-система для предварительного отбора противоопухолевых препаратов Вопросы онкологии 1981, т 27, №12 36-39

8 Ищенко Р В Методика капельно-плазменного культивирования опухолевой ткани для экспресс-определения индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам Онкология 2002, т 4, №1 15-17