



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60192

(13) A

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПОЄДНАНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В СКЕЛЕТ

1

2

(21) 2003021751

(22) 27 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Мечев Дмитро Сергійович, Крушинський Микола Вгалийович, Полякова Ніна Іванівна, Щербіна Олег Володимирович

(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П. ШУПИКА

(57) Спосіб поєднаної терапії хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення медикаментоз-

ної терапії, який відрізняється тим, що додатково призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), спочатку активністю 200-225 МБк перорально, через 7 днів повторно 200-225 МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr -хлорид внутрішньовенно активністю 150 МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенно 500 мг етіолу

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології з застосуванням радіонуклідної терапії

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає ендокринну терапію (стероїдні (андрокур) та нестероїдні (касодекс) антиандрогени, агоністи рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону (золадекс)) Андрокур (пипротерона ацетат) призначають по 50 мг (1 таблетці) 2 рази на день на протязі 3,5 місяців хворим, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія або призначено лікування агоністами рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону, в самостійному варіанті лікування здійснюється шляхом призначення по 100 мг (2 таблетки) 2 рази на день на протязі 3,5 місяців Касодекс (бікалутамід) призначають по 50 мг (1 таблетка) 1 раз на день на протязі 6 місяців (при лікуванні хворих, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія або призначено лікування агоністами рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону, в самостійному варіанті лікування здійснюється шляхом призначення по 150 мг препарату один раз на день) Золадекс вводять підшкірно в передню черевну стінку в дозі 3,6 мг один раз в 4 тижні або в дозі 10,8 мг один раз в 12 тижнів (Возіанов А. Ф., Резников А. Г., Клименко И. А. Эндокринная терапия рака предстательной железы - К. Наукова думка, 1999 - 280 с.)

Недоліком даного способу є те, що ендокрин-

на терапія неефективна при розвитку у хворих гормонорезистентності. Крім того, вищевказані препарати не призводять до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнюють прогресування кісткових метастазів

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення препарату з групи бісфосфонатів бонефосу (клодронату) Бонефос (клодронат натрію) призначають по 5,0 мл 6% розчину внутрішньовенне капельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів, потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600 мг) - 100 днів (Машковский М. Д. Лекарственные средства - М. Новая волна, 2000 - Т. 2 - С. 449)

Недоліком даного способу є те, що препарат не призводить до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнює прогресування кісткових метастазів

Відомий спосіб лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет, який включає призначення препарату з групи бісфосфонатів зомети (золендронової кислоти) Зомету (золендронову кислоту) призначають по 4 мг внутрішньовенне капельно в 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз в місяць, на курс лікування - 6 введень препарату (Энциклопедия лекарств (10-й выпуск) - М. Рациональная

(13) A

(11) 60192

(19) UA

фармакотерапія, 2003 -С 322)

Недоліком даного способу є те, що препарат не призводить до загибелі пухлинних клітин в метастатичних осередках, тому в недостатній мірі уповільнює прогресування кісткових метастазів

Задачею заявляемого винаходу є підвищення ефективності лікування на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет за рахунок ефективної комбінації радіофармпрепаратів з тропністю до кісткових метастазів, ендокринної терапії та бісфосфонатів

Задача досягається тим, що хворим додатково призначають радіонуклідну терапію в два етапи, причому на першому етапі використовують радіофармпрепарат ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$), спочатку активністю 200-225 МБк перорально, через 7 днів повторно 200-225 МБк, а потім, на другому етапі лікування через 4,5 місяці призначають ^{89}Sr -хлорид внутрішньовенно активністю 150 МБк, причому на обох етапах лікування за 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності радіофармпрепарату хворому вводять внутрішньовенне 500 мг етіолу (аміфостину), а при наявності вираженого локального больового синдрому на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35 Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3 Гр)

Заявляемый спосіб виконується наступним чином. Спосіб включає в себе 2 етапи поєднаного радіонуклідно-медикаментозного впливу на хворого загальною тривалістю близько 11 місяців. На I етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату ^{32}P у формі двозаміщеного фосфату натрію ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). Сумарна активність радіофармпрепарату складає 400-450 МБк, його вводять перорально у два прийоми з інтервалом у 7 днів, разова активність становить 200-225 МБк. За 15 хвилин до прийому кожної лікувальної активності ^{32}P , з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії іонізуючого випромінювання, хворому вводять внутрішньовенне 500 мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35 Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3 Гр). Медикаментозна терапія андрокур (ципротерона ацетат) - по 50 мг (1 таблетці) 2 рази на день - 3,5 місяця, бонифос (клодронат натрію) - по 5,0 мл 6% розчину внутрішньовенно капельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози - 5 днів, потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно в день 1600 мг) - 100 днів. Тривалість I етапу лікування складає близько 4,5 місяців. На II етапі проводять радіонуклідно-медикаментозну терапію з використанням радіофармпрепарату ^{89}Sr у формі стронцію хлориду. Сумарна активність радіофармпрепарату складає 150 МБк. Всю активність ^{89}Sr (150 МБк) хворому вводять внутрішньовенно одномоментно. За 15 хвилин до прийому лікувальної активності ^{89}Sr , з метою селективного захисту здорових тканин від цитотоксичної дії іонізуючого ви-

промінювання, хворому вводять внутрішньовенне 500 мг етіолу (аміфостину). При наявності вираженого локального больового синдрому, на *locus minoris resistentia* у кістках проводять додатково до радіонуклідного впливу курс телегамматерапії в сумарній дозі 30-35 Гр (15-20 сеансів, лікувальними фракціями по 2-3 Гр). Медикаментозна терапія касодекс (бікалутамід) - по 50 мг (1 таблетка) 1 раз на день - 6 місяців (при лікуванні хворих, яким попередньо виконана двобічна орхіектомія), кальцеїн - по 1 таблетці 2 рази на день - 6 місяців, зомета (золендронові кислота) - по 4 мг внутрішньовенно капельно в 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз в місяць, на курс лікування - 6 введень препарату. Тривалість II етапу лікування складає близько 6,5 місяців. Перед кожним етапом радіонуклідно-медикаментозної терапії хворим проводять комплекс обов'язкових лабораторних і спеціальних діагностичних досліджень, що включають в себе аналіз крові (загальний + визначення рівня кальцію), остеосцинтиграфію, рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

Прикладом конкретного застосування способу можуть служити історії хвороб №3166 та 8292. Хворий С., (історія хвороби №3166), 1946 р. н., був госпіталізований у відділення відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні 7.03.2002 р. Діагноз: рак передміхурової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002), множинні метастази в сидничні та лобкові кістки, а також в хребці грудного та поперекового відділів хребта, стадія IV, клінічна група II ($\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_1$). Патопатологічний висновок №21671-72 від 19.10.2000 р. - аденокарцинома. За час перебування у відділенні хворий С. одержав 438,8 МБк ^{32}P , а також курс телегамматерапії на 8-12 грудні хребці і на праву половину кісток тазу (30 Гр). Кожному прийому ^{32}P передувало введення внутрішньовенне за 15 хвилин 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 6.03.2002 - гемоглобін - 101 г/л, лейкоцити - $6,4 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів - 54 мм/год, 13.03.2002 - гемоглобін - 101 г/л, лейкоцити - $4,5 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів - 36 мм/год, 20.03.2002 - гемоглобін - 101 г/л, лейкоцити - $4,3 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів - 29 мм/год, 26.03.2002 - гемоглобін - 108 г/л, лейкоцити - $5,1 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів - 25 мм/год. Хворого було виписано додому у задовільному стані для продовження медикаментозної терапії (андрокур, бонифос) амбулаторно. Вдруге хворого С. було госпіталізовано у відділення відкритих ізотопів 25.06.2002 р. (історія хвороби №8292). Діагноз: рак передміхурової залози, стан після двобічної орхіектомії (24.01.2002), множинні метастази в кістки, стадія IV, клінічна група II ($\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_1$). За час перебування у відділенні хворий С. одержав 150 МБк ^{89}Sr , а також курс телегамматерапії на праву та ліву сидничні кістки (30 Гр). Прийому ^{89}Sr передувало введення внутрішньовенне за 15 хвилин 500 мг етіолу. Аналізи крові (в динаміці): 25.06.2002 - гемоглобін - 119 г/л, лейкоцити - $4,6 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів - 28 мм/год, 3.07.2002 - гемоглобін - 114 г/л, лейкоцити - $5,2 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів -

25мм/год, 10 07 2002 - гемоглобін - 103г/л, лейкоцити - $4,8 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів - 20мм/год, 20 07 2002 - гемоглобін - 112г/л, лейкоцити - $4,2 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів - 18мм/год. Хворого було виписано додому 18 07 2002 у задовільному стані, біль у кістках було повністю куповано, нормалізовано сон та апетит. Амбулаторне хворий продовжив медикаментозну терапію (зомета, касодекс, кальцеїн).

Клінічне застосування способу було проведено у радіологічному відділенні відкритих ізотопів Київської міської онкологічної лікарні, яке є базою кафедри радіології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика у 27 хворих.

Таким чином, поєднана радіонуклідно-медикаментозна терапія - найефективніший спосіб системного лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. Завдяки безпосередньому впливу β^- випромінювання на пухлинні клітини, відбувається їх заги-

бель, зниження митотичної активності, завдяки чому уповільнюється прогресування кісткових метастазів, настає стабілізація наявних змін, в ряді випадків спостерігається регресія метастазів, що виявляється при проведенні остеосцинтиграфії та магнітно-резонансної томографії. Завдяки ендокринній терапії досягається депривація андрогенної стимуляції пухлинних клітин. Бісфосфонати гальмують активність остеокластів, завдяки чому різко знижується резорбція кісткової тканини. Комплексне застосування цих препаратів призводить до вираженого клінічного ефекту. Результатом лікування є підвищення тривалості та якості життя пацієнтів. У 90% пролікованих хворих спостерігається добрий ефект лікування, відмова від наркотичних і зменшення доз ненаркотичних анальгетиків, підвищення рухової активності, відновлення працездатності. Якість життя за шкалою Карновського зростає з 30-40% до 70-90%.