



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11662 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/49  
A61N 5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ХЕМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ ТАКСАНІВ

1

(21) u200503626

(22) 18.04.2005

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Мітряєва Наталія Андріївна, Пушкарь Сергій Миколаєвич, Горбенко Володимир Миколайович, Тарасова Оксана Миколаївна, Білосор Наталія Володимирівна, Євдокименко Вячеслав Іванович

(73) ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб хемопротенової терапії поширених форм раку грудної залози з використанням таксанів, що включає проведення хемотерапії з доцетакселем та 6-тижневого курсу променевої терапії, який **відрізняється** тим, що введення препарату здійснюють одночасно з опроміненням у режимі разової дози 20 мг 1 раз на тиждень за 24 години до початку кожного тижневого циклу променевого лікування.

Корисна модель належить до медицини, а саме медичної радіології, променевої терапії, і може бути використана при лікуванні раку грудної залози.

Рак грудної залози (РГЗ) - одне з найпоширеніших злоякісних захворювань жінок у розвинутих країнах світу, яке складає значну проблему сучасної онкології.

У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення в багатьох країнах світу частота РГЗ посідає перше місце і має тенденцію до неухильного зростання. Лише за останні 20 років вона збільшилася на 40%. Отже, розробка ефективних способів лікування РГЗ є вельми актуальною.

Практично усі відомі способи протипухлинного лікування, особливо хемотерапія, супроводжуються побічними токсичними ефектами, які погіршують якість життя хворих, а іноді унеможливають завершення лікування. Відомі вже способи застосування протипухлинних засобів (радіотерапія, хемопрепарати) характеризуються розвитком побічних ефектів, які значно знижують якість життя хворих, або навіть загрожують йому. Інколи характер і вираженість побічних ефектів (нудота, блювання, діарея, алопеція та ін.) призводять до відмови хворих від подальшої терапії.

Ефективність лікування злоякісних пухлин, тобто вірогідність повного одужання хворої, прямо залежить від дози застосованого засобу. В тім водночас зі збільшенням дози засобу стають жорсткішими й побічні ефекти, загрожуючи життю хворої. Як чинники запобігання або зниження проявів небажаних побічних ефектів використовують зни-

ження доз лікувальних засобів та подовження їх введення в часі, інколи протягом кількох місяців. На жаль, ефективність таких режимів лікування знижується, тобто зменшується вірогідність вилікування хворого.

Успіхи, досягнуті за останні роки у цитостатичному лікуванні РГЗ, пов'язані, головним чином, із застосуванням поліхемотерапії, підвищенням дози та інтенсифікацією режимів введення протипухлинних препаратів. Але проблема удосконалення методів хемотерапії не втратила своєї актуальності і нині.

Відомий спосіб лікування хворих на РГЗ, який передбачає використання доцетакселю (таксотеру) у режимі 6 циклів 100мг/м<sup>2</sup> з інтервалом 21 доба (тривалість одного курсу 126 діб). Спосіб дозволяє підвищити ефективність лікування: медіана виживаності склала 15,4 міс., медіана часу до прогресування - 5,7 міс., загальний ефект 32% [Горбунова В.А., Бесова Н.С. Значение таксанов в лечении рака молочной железы // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50, №4. - с. 492-500].

До недоліків способу слід віднести прояви токсичності, які є побічною дією цитостатиків: 93,3% нейтропенії III-IV ступеня, 23,9% астєнії, 14% інфекцій, 11,3% набряків, 10,4% стоматити. Тому використання відомого способу потребує перерв на подолання ускладнень лікування, що на фоні значної тривалості курсу (126 діб) обмежує його використання клініцистами.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб хемотерапії поширених форм РГЗ, який

(19) UA (11) 11662 (13) U

включає використання доцетакселю (таксотеру) з наступним проведенням променевого лікування. Згідно зі способом доцетаксель призначали у режимі 100мг/м<sup>2</sup> кожні 21 день (6 циклів). [Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate / Amat S., Bougnoux P., Penault-Llorca F. et al. // Br. J. Cancer. - 2003. - Vol. 88, №9. - P. 1339-1345]. Цей спосіб є високоефективним при лікуванні поширених форм РГЗ.

Серед недоліків способу слід відзначити прояви токсичності, які є сторонньою дією цитостатику, а саме: 70% нейтропенії III-IV ступеня, 13,6% сепсису, 6% радіаційні дерматити III-IV ступеня, 3% пневмоніти III-IV ступеня. Тому використання відомого способу потребує перерв на подолання ускладнень лікування, що обмежує його використання клініцистами.

Основними напрямками сучасних досліджень у даній галузі є підвищення ефективності, з одного боку, хемотерапії шляхом розробки нових препаратів та їх комбінація, з іншого - променевої терапії шляхом її радіомодифікації. Одним із перспективних напрямків при підвищенні ефективності проти-пухлинної терапії є використання препаратів таксанового ряду в поєднанні з променевою терапією.

В основу корисної моделі поставлено завдання розробити такий спосіб передопераційної хемопроменевої терапії РГЗ, в якому використання таксанових препаратів, наприклад, доцетакселю (таксотеру) перед та протягом проведення курсу променевої терапії та зменшення дози їх введення, дозволить підвищити радіочутливість клітин пухлини, знизити токсичну дію хемопрепарату, поліпшити безпосередні результати лікування

(ступінь регресії, якість променевого патоморфозу, мітотичний індекс, активність апоптозу).

Поставлене завдання вирішують таким чином: у відомому способі хемотерапії поширених форм РГЗ з використанням доцетакселю (таксотеру) введення препарату здійснюють одночасно з опроміненням в режимі разової дози 20мг 1 раз на тиждень за 24 години до початку кожного тижневого циклу променевого лікування.

На відміну від відомих схем комбінованої терапії доза досить високотоксичного хемопрепарату доцетакселю мінімізована до 20мг на тиждень, при цьому спостерігається ефект індукції радіочутливості клітин та обмежується його токсичність.

Комбінація променевої терапії з використанням доцетакселю в толерантній дозі, яка підвищує радіочутливість пухлини індукцією апоптозу, становить ефективну й безпечну схему для хворих на місцевопоширений неоперабельний РГЗ IIб-IIIб стадій. Підсилення радіочутливості пухлинних клітин призводило до високого відсотку регресії пухлинного осередку (від 75% до 100%), пригнічувало мітотичну активність пухлинних клітин (у 2 рази), значно підсилювало активність макрофагів у лімфатичних вузлах із трикратним збільшенням апоптозного індексу. Це створювало можливість для наступного радикального хірургічного втручання.

Реалізація патогенетично обґрунтованого режиму хемопроменевого лікування дозволяє зменшити токсичну дію препарату, скоротити кількість післяпроменевих ускладнень, їх вираженість, досягти збільшення кількості хворих з повною регресією пухлини, збільшити безрецидивний період, скоротити терміни лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Результати лікування хворих з доцетакселем

Показники	Група хворих		
	Нативна пухлина (I гр.) n=92	Променева терапія великими фракціями (II гр.) n=34	Індукований апоптоз ракових пухлин на фоні хемопроменевої терапії (III гр.) n=19
Регресія пухлини (умовні одиниці)	-	1,59±0,19	1,61±0,31
Ступінь дистрофії (умовні одиниці)	0,37±0,07	1,51±0,18	1,01±0,24
Мітотичний індекс пухлин, (%)	10,61±0,96	7,92±0,28	5,20±0,98
Патологічні мітози, %	41,21±4,33	95,33±3,05	62,31±2,89
Стромальні клітинні реакції (умовні одиниці)	1,68±0,07	1,88±0,12	1,39±0,31
Кількість випадків метастазів у лімфовузлах (%)	34,02±1,39	43,16±2,14	36,84± 2,76
Гістіоцитоз синусів лімфовузлів (умовні одиниці)	1,41±0,17	1,72±0,34	2,16±0,15

Спосіб, що заявляється, реалізують таким чином: при надходженні хворого до лікарні проводять необхідні діагностичні заходи для встановлення діагнозу та визначення алгоритму лікування. При встановленні поширених неоперабельних форм раку грудної залози протягом 6 тижнів на фоні опромінення дрібними класичними

фракціями (2,0Гр х 5 днів на тиждень протягом 6 тижнів) 1 раз на тиждень за 24 години до початку кожного чергового циклу опромінення внутрішньовенно крапельно вводили доцетаксель у разовій дозі 20мг у 400мл фізіологічного розчину. Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8мг (16мг на добу) протягом

3 діб. Доцетаксель вводили на другу добу після початку премедикації. СОД за курс: на пухлину - 60,0Гр, на праву пахвову ділянку - 60,0Гр, на праву підключичну ділянку - 40,0Гр, на парастернальну ділянку - 40,0Гр. Сумарна доза доцетакселю - 120мг.

Нижче наведено конкретні приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Нав-ая І.І., 1971 р. н., і. хв. №6660. Діагноз: рак правої грудної залози T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, II кл. гр. За даними УЗД при надходженні хворої до стаціонару у верхньозовнішньому квадранті правої грудної залози було виявлено гіпоехогенне утворення розміром 17,3х16,5х24,5мм (46,1см<sup>3</sup>) і уражені 2 лімфовузли. Цитологія №1222-23 від 26.03.04 р. визначила помірно-диференційований залозистий рак. З 12.05.04 р. до 06.07.04 р. хвора отримала курс неoad'ювантної хемопротенової терапії. Протягом 6 тижнів на фоні опромінення дрібними класичними фракціями (2,0Гр х 5 днів на тиждень) 1 раз на тиждень за 24 години до початку чергового циклу опромінення внутрішньовенно крапельно вводили доцетаксель у разовій дозі 20мг у 400мл фізіологічного розчину. Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8мг (16мг на добу) протягом 3 діб. Доцетаксель вводили на другу добу після початку премедикації. СОД за курс: на онкоосередок - 60,0Гр, на праву пахвову ділянку - 60,0Гр, на праву підключичну ділянку - 40,0Гр, на парастернальну ділянку - 40,0Гр. Сумарна доза доцетакселю - 120мг.

Результати лікування: через 1 місяць після початку хемопротенової терапії (середина курсу лікування - 17.06.04 р.) за даними УЗД визначалася повна (100%) редукція пухлини. По закінченні курсу хемопротенової терапії (02.07.04 р.) за даними УЗД у верхньозовнішньому квадранті правої грудної залози спостерігалася лінійна ділянка кальцифікації тканини довжиною 19мм. Структура залози гетерогенна з ознаками набряку тканини, постпроменева реакція правої грудної залози.

Проведений курс запропонованої хемопротенової терапії приводив до 100% редукції злоякісної пухлини та регіонарних лімфовузлів, що визначило резектабельність і можливість оперативного втручання. Була проведена радикальна мастектомія. За даними гістології (№30366-74 від 26.07.04 р.) в тканині грудної залози та у лімфовузлах елементів злоякісного зростання не виявлено. Стан після хемопротенової терапії.

Хвора була виписана додому для подальшого

нагляду та проведення курсу запланованої ад'ювантної хемотерапії.

Приклад 2. Хвора Д-ка В.І., 1959 р. н., і. хв. №6947. Діагноз: рак правої грудної залози T<sub>3</sub>N<sub>4</sub>M<sub>0</sub>, II кл. гр. За даними УЗД при надходженні хворої до стаціонару у верхньозовнішньому квадранті правої грудної залози визначалося солідне утворення розміром 49х41х35мм (46,4см<sup>3</sup>). Аксилярно праворуч визначалися 4 лімфовузли з метастазами (d=17мм). Кровообіг підвищений на 40%. Цитологія №1733 від 26.03.04 р. визначила низькодиференційований залозистий рак (медулярний). З 14.07.04 р. до 31.08.04 р. хвора отримала курс неoad'ювантної хемопротенової терапії за способом, що заявляється. Протягом 6 тижнів на фоні опромінення дрібними класичними фракціями (2,0Гр х 5 днів на тиждень) 1 раз на тиждень за 24 години до початку чергового циклу опромінення внутрішньовенно крапельно вводили доцетаксель в разовій дозі 20мг у 400мл фізіологічного розчину. Премедикацію робили дексаметазоном перорально двічі на день у разовій дозі 8мг (16мг на добу) протягом 3 діб. Доцетаксель вводили на другу добу після початку премедикації. СОД за курс: на пухлину - 60,0Гр, на праву пахвову ділянку - 55,0Гр, на праву підключичну ділянку - 40,0Гр, на парастернальну ділянку - 39,2Гр. Сумарна доза доцетакселю - 120мг.

Результати лікування: через 1 місяць після початку хемопротенової терапії (середина курсу лікування) за даними УЗД визначалася позитивна динаміка змін розміру пухлини 36х33х28мм (21,9см<sup>3</sup>). Протипухлинний ефект складав 53%. В акселярній ділянці були визначені 2 лімфовузли. По закінченні курсу хемопротенової терапії за даними УЗД редукція пухлини складала 95,5% з 50% редукцією пахвових лімфовузлів. Кровообіг у зоні новоутворення не визначався.

Запропонований курс хемопротенової терапії забезпечив часткову регресію пухлини та пахвових лімфовузлів, що дало можливість виконати радикальну мастектомію. За даними гістології (№89376-86 від 01.10.04 р.) визначався інфільтрат карциноми грудної залози і метастази у 2 лімфовузлах.

Хвора була виписана додому для диспансерного нагляду та проведення курсу запланованої ад'ювантної хемотерапії.

Щоб довести переваги даного способу лікування раку грудної залози, було проаналізовано результати протипухлинного лікування 2 груп хворих на РГЗ у порівнянні з прототипом (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика результатів протипухлинного лікування хворих на рак грудної залози

Найменування показника	Спосіб лікування раку грудної залози	
	За прототипом n=88	Згідно зі способом, що заявляється, n=19
Регресія пухлини понад 50% первинного осередку (% хворих)	68,4	89,5
Регресія пухлини менше 50% первинного осередку (% хворих)	12,6	0

Продовження таблиці 2

Найменування показника	Спосіб лікування раку грудної залози	
	За прототипом n=88	Згідно зі способом, що заявляється, n=19
Регресія лімфовузлів: 100%; 50%.	0 41	63 37
Індекс апоптозу (умов. од)	4,25	10,5
Ступінь токсичної дії препарату: негематологічна (почуття жару, гіперемія обличчя, паління у долонях або стопах); гематологічна (за показниками лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів)	II III-IV	I I-II
Доза препарату, мг/м <sup>2</sup>	100	13,4
Доза препарату на 1 сеанс 1 хворій на РГЗ (площа тіла в середньому 1,5м <sup>2</sup> ), мг	150	20
Термін лікування (тижнів)	18	6
Витрати на лікування доцетакселем для 1 пацієнти з РГЗ (при вартості 100мг 7500грн.), грн.: на 1 сеанс на курс	11250 67500	1500 9000

Як свідчать дані, наведені у таблиці 2, впровадження способу хемопротонної терапії раку грудної залози, що пропонується, у практику онкологічних та радіологічних закладів дозволить:

1. Підвищити ефективність лікування із забезпеченням:

- регресії пухлини більше 50% первинного осередку у 89,5% хворих (68,4% за прототипом);
- 100% регресії лімфовузлів у 63% хворих (при нульовій за прототипом);

- збільшення індексу апоптозу в 2 рази;

- зменшення токсичної дії препарату доцетакселю за гематологічними проявами (за показниками лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів) до I-II ступеня (при III-IV ступені за прототипом).

2. Знизити дозу препарату за один цикл до 20мг (при 120мг за прототипом), і тим самим зменшити витрати на 1 курс лікування близько 50000грн.