



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34018 (13) A

(51) 6 A61K31/505, A61N5/00

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

(54) СПОСІБ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

(21) 99052701

(22) 14.05.1999

(24) 15.02.2001

(46) 15.02.2001, Бюл. №1, 2001р.

(72) Шишкіна Валентина Володимирівна, Іванкова
Валентина Степанівна, Бондарук Ольга Сергіївна,
Євтушенко Галина Володимирівна, Гавриленко
Марія Федорівна(73) Український науково-дослідний інститут онко-
логії та радіології Міністерства охорони здоров'я
України(57) Спосіб консервативного лікування злоякісних
пухлин, що включає поєднану променеву терапію
та хіміотерапію, який відрізняється тим, що хіміо-
препарат 5-фторурацил застосовується як син-
хронізатор клітинного циклу перед проведенням
дистанційного опромінення гінекологічного раку та
вводиться болюсно перед кожним сеансом дистан-
ційної променевої терапії протягом першого ета-
пу лікування.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - до терапії злоякісних пухлин.

Існують розробки використання різних хіміотерапевтичних препаратів

- метотрексат, гідроксиуреа, 5-фторурацил (5-FU), мітоміцин С та деякі інші.

- як радіосенсибілізаторів в експериментальних та клінічних умовах. Незважаючи на велику кількість *in vivo* та *in vitro* досліджень, питання про механізм радіосенсибілізуючої дії 5-FU до теперішнього часу залишається відкритим. Вважається, що 5-FU переважно діє в найбільш резистентній S-фазі мітотичного циклу та призводить до співдружного переходу більшості клітин пухлини в наступну фазу, що підвищує радіочутливість пухлини. В основу використання 5-FU як цитостатика було покладено спостереження про значне більше поглинання урацилу пухлинними клітинами, ніж нормальними. Протипухлинний ефект чинить один з метаболітів 5-FU - нуклеотид 5-фтордіоксиридилат, він гальмує фермент тимідалатсинтетазу, і таким чином пригнічує синтез ДНК, оскільки перешкоджає утворенню теохсинідину трифосфату одного з її попередників. Крім того, в процесі перетворення 5-FU утворюється активний нуклеотид фторуридин трифосфат, який надходить до РНК і перешкоджає її функціонуванню [1].

При вивченні фармакокінетики 5-FU після болюсної ін'єкції в дозі 15 мг/кг виявлено, що концентрація 5-FU і його метаболітів була значно вища в пухлині, ніж в оточуючих здорових тканинах. Не виявлено прямої залежності між параметрами 5-FU в крові і рівнями 5-FU та його мета-

болітів в тканинах і пухлині. Fujiwara K. et al. [2] стверджують, що рівень 5-FU і його метаболітів в клітинах пухлини більшою мірою відображає особливості клітинного метаболізму, ніж зміст препарату в організмі.

В останні роки велика увага приділяється можливостям застосування 5-FU при лікуванні місцево поширених та рецидивних формах раку шийки матки (РШМ). Однак у переважній більшості робіт 5-FU використовувався у поєднанні зі сполуками платини або мітоміцином С, що призводило до суттєвого збільшення кількості та важкості ранніх і пізніх променевих ускладнень [3, 4]. В роботі Каем J. та співавт. [5], застосування цисплатини (100 мг/м²) та 5-FU (1000 мг/м² протягом п'яти діб) дозволило досягти 49 %-го рівня відгуку та рівнів 2- і 5-річного виживання 22 % та 9 % при рецидивних формах РШМ.

Fishman A. та співавт. [6] спостерігали при застосуванні хіміопроменевого лікування суттєве збільшення відсотку повної регресії пухлини та рівня показника виживання, але також і значне збільшення кількості променевих реакцій; при дослідженні двох режимів променевої терапії виявлена краща переносимість спліт-курсу при разовій вогнищевій дозі не більше 1,8 Гр і сумарній 50 Гр, але застосування великих полів (з залученням парааортальних лімфатичних вузлів) та збільшення разової дози призводило до значного підвищення рівня ускладнень. В більшості досліджень застосовувалися пролонговані 96-годинні інфузії 5-FU у дозі 800-1000 мг/м²/добу. Хоча на думку Drescher C.W. та співавт. [7] 5-FU не призводить до підвищення токсичності променевої

терапії та його застосування не потребує зменшення сумарної дози від курсу, результати інших досліджень [8, 9] свідчать про зворотне — використання терапевтичних доз 5-FU ($4000\text{--}5000\text{ мг/м}^2$) потребує перегляду режимів опромінення.

В переважній кількості робіт розглядається ефективність застосування пролонгованих інфузій 5-FU, які на думку авторів [10, 11] підвищують ефективність 5-FU як синхронізатора клітинного циклу та збільшують ефективність впливу. Так, наприклад, Kersch C.R. та співавт. [12], де при лікуванні гінекологічного раку (рак шийки матки, рак тіла матки, рак вульви та вагіни) використовували 96-годинну інфузію 5-FU в дозі 1000 мг/м^2 /добу протягом перших чотирьох днів дистанційного опромінення (курсова доза, таким чином, складала 4000 мг/м^2 , що відповідає терапевтичній дозі препарату) та болюсну ін'єкцію мітомицину С в перший день лікування з подальшим приєднанням внутрішньопорожнинної променевої терапії, сумарна вогнищева доза (СВД) за рахунок дистанційного опромінення становила 45 Гр, за рахунок внутрішньопорожнинного — 40 Гр. В той же час результати досліджень Sardi I. та співавт., Stehman F.B. та співавт. [13, 14] демонструють відсутність різниці в ефективності впливу 5-FU при болюсному введенні та введенні його шляхом пролонгованої інфузії; різниця тільки в характері побічних ефектів — при болюсному введенні відмічається переважно гематотоксичний ефект 5-FU, при пролонгованій інфузії — ушкодження шлунково-кишкового тракту.

За прототип винаходу може вважатися клінічне дослідження виконане Staar S. та співавт. по вивченню ефективності застосування невеликих разових доз 5-FU (300 мг/м^2) перед проведенням дистанційного опромінення при поєднаній променевої терапії раку стравоходу [Staar S., Mueller R.P., Ingenhoff E., Nolte M. A new approach to unresectable esophageal cancer: simultaneous radiochemotherapy combined with intraluminal brachytherapy // Proc. Int. Congress Radiat. Oncol. — 1993. — Р. 429]. Дослідники проводили хіміо-променеву терапію хворим на неоперабельний рак стравоходу. При цьому СВД за рахунок дистанційного опромінення складала 55,8 Гр на вогнище та лімфатичні вузли при разовій вогнищевій дозі (РВД) 1,8 Гр. 96-годинні інфузії 5-FU (300 мг/м^2 /добу) здійснювалися в 1-й і 5-й тижні лікування. Внутрішньопорожнинна ^{192}Ir -терапія виконувалася в 7-й і 9-й тижні, РВД 7 Гр на відстані 5 мм від поверхні аплікатора. Повна регресія пухлини спостерігалася у 11 пацієнтів, часткова — у 15. У 4 хворих лікування не завершилося. Показники 1- та 2-річного виживання становили 48 % і 22 % відповідно. Враховуючи незначну курсову дозу цитостатику та наявність суттєвого покращення клінічного ефекту у порівнянні з суто променевим лікуванням, автори стверджують про радіомодифікуючий вплив 5-FU.

Позитивним у прототипі є те, що застосування 5-FU сприяє покращенню безпосередніх та віддалених результатів, збільшуючи середню тривалість життя та термін безрецидивного періоду.

Недоліком прототипу є те, що використання вищезгаданих методик призводить до збільшення

кількості та тяжкості променевих реакцій та ускладнень, та, крім того, потребує спеціального обладнання для багатогодинних інфузій.

У основу винаходу поставлено задачу — створити спосіб для консервативного лікування злоякісних пухлин, зокрема гінекологічних, шляхом використання синергічної дії 5-FU та опромінення, і розробки режимів їх оптимального поєднання, що дозволяють поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування.

Поставлена задача вирішується розробкою методики поєднаної променевої терапії на фоні застосування 5-FU як радіомодифікатора.

На 1-му етапі поєднаної променевої терапії (ППТ) проводилося дистанційне опромінення малого тазу зустрічними полями (16×16) см^2 , РВД=2 Гр, СВД=30 Гр за 15 фракцій. Перед кожним сеансом дистанційної променевої терапії (ДПТ) внутрішньовенно вводився 5-FU в дозі 250 мг (3,5–3,75) г на курс). Після двотижневої перерви на другому етапі ДПТ продовжували на латеральні відділи малого тазу за загальною прийнятою методикою (двовісна ротація (2×90)° до СВД=45 Гр на тт.В, після чого в режимі чотирьохсекторного коливання підводилось 55 Гр на тт.В). Розміри полів обумовлювались вираженістю інфільтративного процесу в малому тазі. Лікування здійснювалось на апаратах типу РОКУ С.

Брахітерапія виконувалася на апараті АГАТ-ВУ з джерелами випромінювання ^{60}Co . При лікуванні раку шийки матки (РШМ) СВД=40 Гр на тт.А підводилася за 4 фракції, при режимі фракціонування 1 раз на тиждень;

при лікуванні раку тіла матки (РТМ) — СВД=(50–60) Гр в тт.А і по контуру тіла матки підводилася при аналогічному режимі фракціонування.

За розробленою методикою було проведено лікування 58 хворих на місцево поширені форми РШМ та 23 — на РТМ.

Критеріями ефективності використаних методик були повна регресія пухлини, часткова регресія (>50%), стабілізація процесу та пролонгація хвороби, які визначались за даними клінічного обстеження, ультразвукового дослідження, при необхідності — цитологічного. Усі дослідження виконувались після закінчення першого етапу ДПТ, одразу після завершення повного курсу лікування та через 3, 6, 9 та 12 місяців. Термін спостереження складав від 1 до 5 років.

Контрольна група складалася з хворих, які отримували традиційний курс ППТ.

У результаті проведеного лікування повну регресію пухлини спостерігали у 63, 79 % (37/58) хворих на РШМ та 43,49 % (10/23) хворих на РТМ, часткову регресію — у 32,76 % та 47,83 %, відповідно. Без суттєвого ефекту лікування було завершено у 2 хворих на РШМ та 2 на РТМ. Пролонгація процесу протягом лікування та в перші півроку після лікування не спостерігалася ні в одній хворій.

В усіх випадках лікування, бічних або токсичних ефектів та ускладнень, пов'язаних із застосуванням 5-FU, не спостерігалось.

Прикладами реалізації заявленого винаходу можуть вважатись наведені витяги з історій хворих трьох хворих.

Хвора П., 33 роки (історія хвороби 94-7069) у грудні 1994 - лютому 1995р. знаходилась у відділенні променевої терапії Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології (УНДІОР) з приводу раку шийки матки III ступеня ($T_{3p}N_xM_0$). Патогістологічне обстеження № 1702/94 від 05.12.94 р. — плоскоклітинний рак. Був виконаний курс поєднаної променевої терапії на фоні 5-FU за розробленою методикою. Вже після першого етапу дистанційного опромінення спостерігалась суттєва регресія пухлини (майже на 50 %), зникла контактна кровоточивість, зменшилися пухлинні параметральні інфільтрати. При проведенні дистанційного опромінення відкритими полями спостерігалися незначні ознаки ентеротоксичності, які не потребували перерви в лікуванні та зменшилися при проведенні відповідної супутньої терапії. Ознаки гематотоксичності практично не спостерігалося протягом всього лікування (рівень лейкоцитів коливався від $3,5 \times 10^9/\text{л}$ до $4,2 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобіну від 140 до 118 г/л). Перебіг другого етапу опромінення без особливостей. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані з незначними останніми параметральними інфільтратами. При контрольному клініко-сонографічному дослідженні через три місяці після лікування — повна клініко-інструментальна регресія пухлини. Хвора жива до теперішнього часу без ознак рецидиву хвороби.

Хвора Н., 66 років (історія хвороби 94-7245) у грудні 1994 - лютому 1995 у знаходилась у відділенні променевої терапії УНДІОР з приводу раку шийки матки (канальна форма) III ступеня ($T_{3p}N_2M_0$), вторинна анемія, обумовлена основним захворюванням. Патогістологічне обстеження № 18300/94 від 14.12.94 р. — плоскоклітинний рак. Був виконаний курс поєднаної променевої терапії на фоні 5-FU за розробленою методикою, крім того було виконано дистанційне опромінення пахових лімфатичних вузлів СВД 40 Гр. на протязі всього курсу опромінення зберігалась анемія I ступеня, незначна лейкопенія; показники червоної та білої крові покращались наприкінці лікування (рівень лейкоцитів коливався від $2,4 \times 10^9/\text{л}$ до $3,9 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобіну від 82 до 114 г/л). Наприкінці першого етапу опромінення спостерігалась діарея II ступеня, було проведено відповідне симптоматичне лікування та зроблено невелика перерва в опроміненні. Після першого етапу дистанційного опромінення відмічалось суттєве зменшення пухлинних параметральних інфільтратів, регресія первинного вогнища (приблизно на 30-40 %). Перебіг другого етапу опромінення без особливостей. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані з незначними останніми параметральними інфільтратами. При контрольному клініко-сонографічному дослідженні через три місяці після лікування — повна клініко-інструментальна регресія пухлини. Хвора жива до теперішнього часу без ознак рецидиву хвороби.

Хвора К., 74 роки (історія хвороби 96-6580) у листопаді 1996 - березні 1997 знаходилась у відділенні променевої терапії УНДІОР з приводу раку тіла матки IV ступеня ($T_{4p}N_xM_0$), вторинна анемія, обумовлена основним захворюванням. Патогістологічне обстеження № 16970-72/96 від

13.11.96 р. — аденокарцинома. Був виконаний курс поєднаної променевої терапії на фоні 5-FU за розробленою методикою. Протягом всього курсу опромінення зберігалась анемія I ступеня, незначна лейкопенія; показники червоної та білої крові покращались наприкінці лікування (рівень лейкоцитів коливався від $3,6 \times 10^9$ до $5,8 \times 10^9$; гемоглобіну від 72 до 123 г/л). Після першого етапу дистанційного опромінення відмічалось суттєве зменшення пухлинних параметральних інфільтратів, незначна регресія первинного вогнища. Перебіг другого етапу опромінення без особливостей, враховуючи ураження шийки пухлинним процесом частина сеансів внутрішньопорожнинного опромінення виконувалась з овоїдами. Ознак ентеротоксичності протягом лікування не спостерігалося. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані. При контрольному обстеженні одразу після лікування спостерігалась регресія параметральних інфільтратів, зменшення розмірів шийки та тіла матки. При контрольному клініко-сонографічному дослідженні через три місяці після лікування — часткова (> 50 %) клініко-інструментальна регресія пухлини. Хвора жива до теперішнього часу без ознак рецидиву хвороби.

Джерела інформації.

1. Гарин А.М., Хлебнов А.В., Табагари Д.З. Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии. М.: Ультра-Мед. — 1993. — С.38.
2. Fujiwara K., Kohno I., Miyao J., Sekiba K. The effect on cell proliferation and the uptake of anticancer drugs into tumor //Hyperthermic Oncology. — 1984. —vol.1.—p.405-408.
3. Shimizu Y; Umezawa S; Hasumi K. Intraarterial chemotherapy with 5-FU and CDDP for patients with cervical cancer recurrent after radiotherapy //In: Anti-Cancer Treatment, Sixth International Congress, Paris, France, February 6-9, 1996. — P. 137.
4. Pendharkar D; Nayyar SS; Bhandari V. Phase II feasibility study of ifosfamide/mesna and 5-FU in recurrent advanced squamous cell carcinoma //Cancer Conference 12th Asia Pacific, Singapore, October 17-20, 1995. — P. 276.
5. Kaem J., Trope C., Sundfoer K., Kristensen G.B. Cisplatin/5-fluorouracil treatment of recurrent cervical carcinoma: a phase 11 study with long-term follow-up //Gynecol. Oncol. — 1996. — Vol. 60. P. 387-392.
6. Fishman A., Chiu J.K., Gil-tanner R.E. et al. Phase I-II study of combined 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy and altered fractionation radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix //Am. J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 20. — P. 342-347.
7. Drescher C.W., Carpentier Y., Loirette M. et al. Continuous infusion of low-dose 5-fluorouracil and radiation therapy for prognosis squamous cell carcinoma of the uterine cervix //Gynecol. Oncol. — 1992. — Vol. 44. — P. 227-230.
8. Roberts W.S. Kavanagh J.J., Greenberg H. et al. Concomitant radiation therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the female genital tract //Gynecol. Oncol. — 1989. — Vol. 34. — P. 183-186.

9. Rakovitch E., Fyles A.W., Pintilie M., Leung P.M. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following radiotherapy for locally advanced carcinoma of the cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1997. — Vol. 38. — P. 979-987.

10. Ludgate S.M., Crandon A.J., Hudson C.N. et al. Synchronous 5-fluorouracil, mitomycin C and radiation therapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1988. — Vol. 15. — P. 893-899.

11. Demange L., Carpentier Y., Loirette M. et al. Chronology of combined chemotherapy (5-FU) and radiotherapy. 11 - in vivo study // *Anticancer Research.* — 1993. — Vol. 13. — P. 2181-2186.

12. Kersch C.R., Constable W.C., Spaulding C.A. et al. A phase I-II trial of multimodality management of bulky gynecologic malignancy // *Cancer.* — 1990. — Vol. 66. — P. 30-34.

13. Sardi I., Giaroli A., Sananes C. et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1996. — Vol. 6. — p. 85-93.

14. Stehman F.B., Bundy B.N., Kucera P.R. et al. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 66. — P. 262-267.

15. Staar S., Mueller R.P., Higginbotham E., Nolte M. A new approach to unresectable esophageal cancer: simultaneous radiochemotherapy combined with intraluminal brachytherapy // *Proc. Int. Congress Radiat. Oncol.* — 1993. — P. 429 (прото-тип).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
 (044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ
 Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
 (044) 268-25-22
