



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61413 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/138 (2006.01)  
A61K 31/18 (2006.01)  
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ФАКТОРІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ**

1

(21) u201012948  
(22) 01.11.2010  
(24) 25.07.2011  
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.  
(72) ВОЛОДЬКО НАТАЛІЯ АНТОНІВНА, ЛОМНИЦЬКА МАРТА ІГОРІВНА, БАРИЛКА ВІРА АНАТОЛІЙВНА, ФЕЦІЧ ТАРАС ГРИГОРОВИЧ  
(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО  
(57) Спосіб лікування рецидивного хіміорезистентного раку яєчників, що включає проведення циторедуктивної операції та хіміотерапії, який **відрізняється** тим, що при резистентності пухлини до

2

похідних платини, таксанів, антрациклінів проводять мікрогомеостазмодулюючу терапію шляхом застосування модуляторів активності факторів пухлинного мікрооточення тамоксифену в дозі 80-100 мг щодня per os (40-50 мг по 2 рази на день) безперервно, німесулід у стандартній терапевтичній дозі 100 мг щодня per os протягом 2-3 місяців з перервою на 7-10 днів і продовженням прийому на наступні 2-3 місяці та інтерферону  $\alpha 2b$  (лаферону) по 1 млн. МО дом'язево в антиангіогенному режимі безперервно.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до онкогінекології, і може застосовуватися при лікуванні хворих з раком яєчників, резистентного до хіміотерапії похідними платини, таксанів, антрациклінів. Запропонований спосіб стосується пацієнтів, яким раніше було проведено комбіноване лікування: циторедуктивна операція та хіміотерапія першої лінії похідними платини і протирецидивна хіміотерапія препаратами другої лінії (паклітаксел, пегельований ліпосомальний доксорубіцин).

Відомий спосіб лікування раку яєчників, резистентного до хіміотерапії похідними платини, який є найближчим аналогом, включає проведення циторедуктивної операції та застосування хіміопрепаратів третьої та четвертої лінії [1]. Недоліком цього способу є виражена токсичність, поєднана з відносно низькою протипухлинною ефективністю (10-15 %), що не залежить від того, які саме препарати застосовуються в третій лінії.

В основу корисної моделі поставлено завдання створити спосіб лікування рецидивного хіміорезистентного раку яєчників (РЯ), мішенню якого буде не безпосередньо ракова клітина, а фактори пухлинного мікродовкілля, зокрема ті цитокіни, концентрації яких змінені в мікродовкіллі хіміорезистентних пухлин, порівняно з чутливими, а також ендотелій пухлинних мікросудин.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування рецидивного хіміорезистентного РЯ, що включає проведення циторедуктивної операції та хіміотерапії, згідно з корисною моделлю, при резистентності пухлини до похідних платини, таксанів, антрациклінів проводять мікрогомеостазмодулюючу терапію шляхом застосування препаратів-модуляторів активності факторів пухлинного мікрооточення тамоксифену в дозі 80-100 мг щодня per os (40-50 мг по 2 рази на день) безперервно, німесулід у стандартній терапевтичній дозі 100 мг щодня per os протягом 2-3 місяців з перервою на 7-10 днів і продовженням прийому на наступні 2-3 місяці та інтерферону  $\alpha 2b$  (лаферону) по 1 млн МО дом'язево щодня в антиангіогенному режимі безперервно.

Прогресія РЯ супроводжується зростанням чинника некрозу пухлин (ЧНП) та зниженням експресії трансформуючого фактору росту (ТФР- $\beta$ ) в мікрооточенні РЯ [2]. В супернатантах первинних культур РЯ, резистентних до хіміотерапії, наявні вищі рівні ЧНП, порівняно з платиночутливими зразками [2]. Отже, для формування мікрооточення, несприятливого для хіміорезистентного РЯ, необхідно досягнути зниження рівня ЧНП та підвищення рівня ТФР- $\beta$ , що визначає напрям модулюючого впливу. Зміни концентрацій цитокінів ба-

(19) UA (11) 61413 (13) U

жані не тільки в безпосередньому пухлинному до-  
вкільлі, а й на периферії, в сироватці крові, оскільки  
створюються умови, "некомфортні" для розсію-  
вання та проліферації клітин РЯ.

Такі зміни досягаються використанням певних  
препаратів. Серед низки речовин, під впливом  
яких зменшується плазматичний рівень ЧНП, є німе-  
сулід - інгібітор циклооксигенази-2, утворення якої  
індукується цитокинами у вогнищах запалення,  
некрозу. Його застосування приводило до знижен-  
ня активності ЧНП в сироватці крові експеримен-  
тальних тварин [3]. Одночасно цей препарат спри-  
яє пригніченню фактору активації тромбоцитів,  
гальмує звільнення протеїназ та гістаміну, що до-  
сягається при застосуванні стандартної терапев-  
тичної дози - 100 мг щоденно. Серед препаратів,  
що викликають збільшення експресії ТФР- $\beta$ , а,  
відповідно, і зростання його внутрішньо-  
тканинного та сироваткового рівня, відомі міфеп-  
ристон, кальтріол, тамоксифен [4]. Найбільший  
досвід застосування в онкологічній практиці на-  
громаджено для тамоксифену як антиестрогенного  
препарату, що застосовується в дозуванні 20 мг  
щоденно. Водночас, серед біологічних ефектів  
тамоксифену, поряд з блокадою рецепторів до  
естрогенів, відома індукція експресії ТФР- $\beta$  в тка-  
нинах з одночасним зростанням його концентрації  
в периферичній крові [5]. Проте індукція цього  
ефекту вимагає іншого дозування тамоксифену.  
Вибір цього препарату орієнтований не стільки на  
антиестрогенний ефект, скільки на індукцію зрос-  
тання концентрації ТФР- $\beta$  в периферичній крові.  
Тому при виборі дози було проаналізовано ре-  
зультати експериментальних та клінічних дослі-  
джень і з'ясовано, зокрема, що тамоксифен поси-  
лює експресію ТФР- $\beta$  в клітинних лініях у доза-  
залежний та час-залежний спосіб [6]. Це дало під-  
стави для вибору мінімальної ТФР- $\beta$  індукуючої  
дози тамоксифену - 1-1,5 мг/кг (середня добова  
доза 80-100 мг) в режимі тривалого безперервного  
прийому.

Важливим параметром, що характеризує мік-  
рооточення РЯ є ступінь мікроангіогенезу пух-  
лини. Нами встановлено, що зразки хіміорезистен-  
тних РЯ характеризуються високим ступенем  
мікроангіогенезу [7], тому застосування препа-  
ратів, що проявляють антиангіогенну активність, у  
хворих з хіміорезистентним РЯ є виправданим. В  
системі *in vitro* ми показали, що рекомбінантний  
інтерферон  $\alpha 2b$  в низьких дозах (2,5-5,0 МО/мл)  
справляє значний антипроліферативний, антиме-  
таболічний та апоптогенний вплив на мікросудини  
дерми людини. Підвищення дози інтерферону  $\alpha 2b$   
до 50-75 МО/мл не супроводжувалось істотним  
зростанням вираженості зазначених ефектів. Вищі  
концентрації інтерферону  $\alpha 2b$  (понад 200 МО/мл)  
стимулювали ріст ендотелію [8], і тому викорис-  
тання низьких доз цього цитокину - 1 млн МО що-  
денно протягом не менше 10-12 місяців - є най-  
більш доцільним для досягнення антиангіогенного  
ефекту у хворих на РЯ [9]. Щоденне введення та-  
кої дози зумовлено необхідністю постійної підтри-  
мки низьких концентрацій лаферону в організмі.  
Адже відомо, що при щоденному введенні 3 млн  
МО лаферону, титри його у циркуляторному руслі

становлять 80-300 МО/мл [10], відповідно, запро-  
понована нами доза була втричі нижчою (1 млн  
МО). Мішенню в такому режимі є не ракові клітини,  
а ендотелій мікросудин пухлини.

Запропонована корисна модель ілюструється  
рисунок, на якому відображено графік виживання  
хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії,  
при застосуванні тамоксифену, німесуліду та ла-  
ферону.

Спосіб лікування рецидивного хіміорезистент-  
ного раку яєчників із застосуванням модуляторів  
активності факторів пухлинного мікрооточення  
здійснюють таким чином. При ознаках резистент-  
ності РЯ до похідних платини, таксанів, антрацик-  
лінів призначають препарат тамоксифен в дозі 80-  
100 мг щодня *per os* (40-50 мг по 2 рази на день)  
безперервно та препарат німесулід в стандартній  
терапевтичній дозі 100 мг щодня *per os* протягом  
2-3 місяців з перервою на 7-10 днів і продовжен-  
ням прийому на наступних 2-3 місяці. Препарат  
лаферон призначають в антиангіогенному режимі  
дом'язевим введенням 1 млн МО 1 раз на день  
безперервно. Лікування застосовують протягом 3-  
4 місяців з короткочасною перервою на 7-10 днів з  
продовженням ще на 3-4 місяці з моменту призна-  
чення (загальна тривалість понад 12 місяців).

Для вивчення ефективності дії препаратів та-  
моксифен, німесулід та лаферон на хіміорезистен-  
тний РЯ та їх впливу на загальне виживання хво-  
рих були проведені дослідження, у які було  
включено 22 хворі на РЯ (FIGO III-IV стадії), що  
мали ознаки прогресування захворювання після  
попередньо проведеного комбінованого лікування.  
З них 12 хворих отримали тамоксифен, німесулід  
та лаферон. Іншим 10 хворим призначено паліа-  
тивну терапію третьої або четвертої лінії алкера-  
ном, і вони склали контрольну групу.

Попередньо всім хворим були виконані цито-  
редуктивні операції, проведено 5-6 циклів хіміоте-  
рапії за протоколом СР (циклофосфан - 750 мг/м<sup>2</sup>,  
цисплатин - 75 мг/м<sup>2</sup>). 11 пацієнток отримали нео-  
ад'ювантну хіміотерапію (3 цикли СР), циторедук-  
тивне оперативне лікування з подальшою ад'ю-  
вантною хіміотерапією за схемою СР. У 12 хворих  
ознаки прогресування виявлено більше, ніж через  
6 місяців після останнього циклу хіміотерапії, тому  
схема СР була застосована повторно як протире-  
цидивний курс. 10 пацієнткам при виявленні реци-  
диву було проведено хіміотерапію другої лінії: па-  
клітаксел 175 мг/м<sup>2</sup> та цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> або  
карбоплатин в дозі 5 AUC від 3 до 5 циклів. 2 паці-  
єнткам з цієї групи при ознаках прогресування за-  
хворювання протягом 6 місяців було призначено  
пегельований ліпосомальний доксарубіцин 40  
мг/м<sup>2</sup> по 3 цикли.

Основними критеріями включення хворих у  
дослідження були ознаки резистентності до попе-  
редньо застосованих схем хіміотерапії (циспа-  
тин+циклофосфан, цисплатин+паклітаксел, карбо-  
платин+паклітаксел), тобто прогресування  
захворювання під час проведення хіміотерапії чи  
протягом 6 місяців після закінчення останнього  
циклу хіміотерапії. До згаданих ознак належали:  
відсутність регресії або збільшення розмірів рези-  
дуальних пухлин, нові пухлинні утвори в малому

тазу і черевній порожнині, солітарні метастази в печінку, поява асцитів або/та плевриту, підвищення концентрації пухлинно-асоційованого маркера СА-125 в плазмі крові. Всі хворі мали задовільний загальний стан, вміст лейкоцитів у периферичній крові  $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ , вміст еритроцитів у периферичній крові  $\geq 2,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , концентрація гемоглобіну  $>100 \text{ г/л}$ .

Режими застосування препаратів-модуляторів мікрооточення були такими: тамоксифен 80-100 мг щодня per os (40-50 мг 2 рази на день) безперервно, німесулід 100 мг щодня per os протягом 3-4 місяців з перервою на 7-10 днів та з продовженням ще на 3-4 місяці. Додатково до цих препаратів було призначено введення лаферону в антиангіогенному режимі: дом'язево 1 млн МО 1 раз на день безперервно. Лікування застосовували протягом 3-4 місяців з короткочасною перервою на 7-10 днів з продовженням ще на 3-4 місяці з моменту призначення (загальна тривалість понад 12 місяців). Термін спостереження пацієнтів - від 6 до 32 місяців.

Відповідь хворих на застосоване лікування визначалася шляхом фізикального обстеження, УЗД, визначення рівня СА-125 відповідно до GOG критеріїв відповіді, а саме: повна ремісія - відсутність ознак пухлинного росту, нормалізація СА-12; часткова ремісія - зафіксовано зменшення пухлини

більше 50 %; стабілізація - менше 25-50 %; прогресія - більше 25 %.

Основними об'єктивними критеріями ефективності застосованого лікування тамоксифеном, німесулідом та лафероном були: стабілізація росту та регресія пухлин в тазу та черевній порожнині за даними фізикального обстеження, комп'ютерної томографії, УЗД, стабілізація та зниження концентрації СА-125 у плазмі крові, стабілізація та полегшення ознак кишкової непрохідності, зменшення або зникнення асцитів, плевриту.

Основними суб'єктивними критеріями ефективності мікрогомеостазмодуючої терапії вважали покращення загального стану, активності та самопочуття (із підвищенням величини індексу Карновського), покращення апетиту, сну, послаблення болювого синдрому.

Статистичну обробку даних проводили, користуючись комп'ютерною програмою STATISTICA 6.0, визначали коефіцієнт відповідності  $\chi^2$ , коефіцієнт кореляції  $r$ , кумулятивне пропорційне виживання (метод Каплана-Мейера) та логарифмічно-ранговий критерій, на основі яких - величину відносної імовірності  $P$ . Отримані дані, які ілюструють виживання хворих на РЯ, що отримували модулятори пухлинного мікрооточення в різних комбінаціях, наведені в таблиці.

Таблиця

Виживання хворих на РЯ, що отримували модулятори пухлинного мікро оточення

Лікування	Кількість пацієнток, що прожили		
	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Комбіноване + тамоксифен + німесулід (n=12)	9	6	1
Комбіноване+ тамоксифен + німесулід + лаферон (n=12)	11	8	2
Комбіноване* (n=10)	8	2	0

Примітки: комбіноване лікування - радикальне оперативне+ад'ювантне хіміотерапевтичне+терапія рецидивів (хіміотерапія);  $\chi^2=52,44$ ,  $ss=2$ ,  $P=0,001$  при порівнянні з контролем.

Група пацієнток, що отримали цитокінмодуючу терапію без лаферону, складалась із 12 хворих на РЯ. Часткову ремісію виявили у 3 хворих, стабілізацію - у 7 пацієнток та прогресування - у 2. Основним побічним ефектом, що спостерігався у 2 пацієнток при застосуванні цієї схеми лікування, були ознаки дискомфорту з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, незначні болі в епігастрії). Для ліквідації цих ознак було достатньо короткочасного припинення прийому німесуліду.

Додавання лаферону у схему дозволило збільшити кількість випадків ремісії до 4. Прогресування спостерігалось лише в 1 пацієнтки. Найчастішим побічним явищем, що спостерігалось у пацієнток при застосуванні схеми з лафероном, був гіпертермічний синдром за типом грипоподібного. Проте слід зазначити, що вираженість синдрому була значно меншою, порівняно з тим, що виникала при застосуванні лаферону тільки з антиангіогенною метою. Цей синдром купувався прийомом парацетамолу (0,5-1,0 г) за 30 хв. до

введення лаферону. В більшості випадків потреба у додаткових терапевтичних заходах для ліквідації побічних явищ не виникала.

При порівняльному аналізі (як видно на рисунку) виживання двох груп хворих з рецидивним РЯ, які у плані комбінованого лікування (циторедуктивної операції та хіміотерапії) отримували третю лінію хіміотерапії або модулятори пухлинного мікрооточення, встановлено, що загальне виживання останніх було вищим.

Запропонований спосіб дозволяє покращити виживання пацієнтів при застосуванні мікрогомеостазмодуючої терапії - комбінації тамоксифену, німесуліду та лаферону - у хворих з полірезистентним РЯ, порівняно з використанням таких алкілюючих протипухлинних агентів як третя лінія хіміотерапії.

Джерела інформації:

1.S. Tangjitgamol, T.H.See, S. Manusirivithaya, C.F.Levenback, D.M.Gershenson, J.J.Kavanagh.Third line chemotherapy in platinum-

and paclitaxel-resistant ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma patients. *Int.J.Gynecol // Cancer*.-2004.-V.14,N 5,p.804-815.

2. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин. Роль факторів пухлинного мікрооточення.- Львів: Медицина світу, 2002.-200 с.

3. Володько Н.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б. та ін. Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- $\beta$  та глутатіону в зразках раку яєчників, клінічно чутливих або резистентних до дії цисплатину // *Вісник наукових досліджень*.-2007.-48, № 3.- С. 81-85.

4.Werner M.F., Souza G.E., Zamproni A.R.Nimesulide-induced antipyresis in rats involves both cyclooxygenase-dependent and independent mechanisms // *Eur J.Pharmacol*.-2006.-14,543 (1-3) p.181-189.

5.Grainger D.J., Witchel C.M., Metcalfe J.C.Tamoxifen elevated transforming growth factor-beta and suppresses diet-induced formation of lipid lesion in mouse aorta // *Nat.Med*.-1995,Oct(10).-p.1063-1073.

6.Perry R.R., Kang Y., Greaves B.R.Relationship between tamoxifen-induced transforming growth

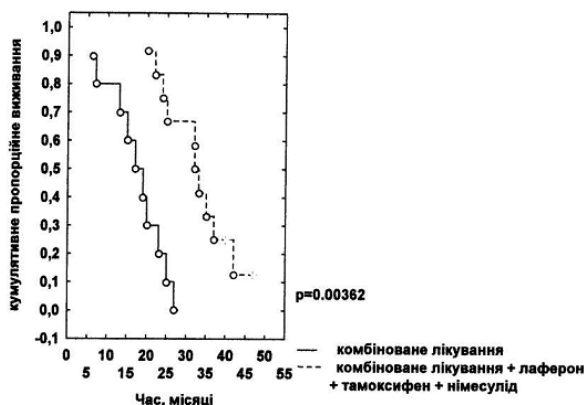
factor beta1expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells.*Br.J.Cancer*.-1995,Dec.72(6).- p.1441-1446.

7. Ломницька М.І., Володько Н.А., Соломко Б.І., Білінський Б.Т. Вплив хіміотерапевтичного лікування на ангіогенез в раку яєчників. - *Здоров'я жінки*.-2005 - Т. 2, № 22 (2).- С. 55-57.

8. Ломницька М.І., Володько Н.А., Сушельницький С.І., Білінський Б.Т. Вплив інтерферону альфа-2b і талідоміду в низьких дозах на ендотеліальні клітини мікросудин: перспектива використання для антиангіогенної терапії при злоякісних захворюваннях. - *Онкологія*.-2005.- Т.7, № 2.- С. 101-105.

9. Ломницька М.І., Володько Н.А. Активність ангіогенезу при раці яєчника: прогностичне значення, терапевтична мішень. - *Український радіологічний журнал*.-2005.-13, № 3.-С. 340-343.

10. Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань / Під ред. А.Л. Воронцової, А.Д. Вовка, Є.В. Лукача, В.Є. Жильчука-Рівне, 1998.-97 с.



Фіг.