



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76540 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61N 5/10
A61K 31/663 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ЛІТИЧНИМ АБО ЗМІШАНИМ УРАЖЕННЯМ СКЕЛЕТА

1

(21) 20040604681
(22) 15.06.2004
(24) 15.08.2006
(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.
(72) Бондарук Ольга Сергіївна, Іванкова Валентина Степанівна, Удатова Тетяна Вадимівна, Барановська Лідія Михайлівна, Медведєв Володимир Єгорович
(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
(56) Gaze M. N., Kelly C. G. et. al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules// Radiotherapy and Oncology, - 1997.- Vol. 45, P. 109-116
RU 2144398 C1, 20.01.2000
Powles T., Paterson S., Kanis J. et. al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with

2

primary operable breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20. - P. 3219-3224.

(57) Спосіб лікування онкологічних хворих з літичним або змішаним ураженням скелета, що включає дистанційну променеву терапію, який **відрізняється** тим, що дистанційну променеву терапію проводять на фоні щоденного введення клодронові кислоти, з яких перші 5 діб клодронову кислоту вводять внутрішньовенно у дозі 300 мг протягом 90 хв., після чого призначають пероральний прийом клодронові кислоти у добовій дозі 1600 мг, причому сеанси дистанційної променевої терапії проводять 5 разів на тиждень протягом 2 тижнів разовою дозою 3 Гр, які здійснюють через 1-2 год. після введення клодронові кислоти.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що додатково проводять гормонотерапію та/або хіміотерапію.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - до терапії злоякісних пухлин і може бути використаний при лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ), рак передміхурової залози (РПЗ), рак шийки матки (РШМ) з метастатичним ураженням скелета, а також при лікуванні хворих на мієломну хворобу.

Ураження скелета метастатичним процесом зустрічається приблизно у 80% хворих на аденокарциному молочної залози, простати та легенів [1]. Ці ураження у більшості випадків супроводжуються вираженим больовим синдромом, який є толерантним як до ненаркотичних анагетиків (нестероїдних протизапальних засобів), так і до препаратів з групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів [2]. Крім того, метастатичне ураження кісток може ускладнюватися патологічними переломами, компресійним синдромом (здавлення спинного мозку, внутрішньочерепна гіпертензія та ін.), гіперкальциемією. Все вищезазначене може призводити до іммобілізації хворих та суттєвого погіршення якості їх життя [3].

На теперішній час традиційним засобом симптоматичного лікування метастатичного ураження кісток, в першу чергу при РМЗ, стало застосування бісфосфонатів - синтетичних аналогів одного з компонентів кісткової матриці. Ці препарати мають високу аффіність до кристалів гідроксиапатиту, що призводить до стабілізації неорганічного матриксу та сповільненню його резорбції, вони також запобігають адгезії пухлинних клітин на кістковій матриці [4]. Клодронат (бонефос) є ефективним засобом терапії больового синдрому та гіперкальциемії при метастазах у кістки, окрім того, його тривалий (протягом 1-2 років) прийом запобігає утворенню нових остеолітичних вогнищ у скелеті [5].

За даними європейських та американських публікацій однією з основних переваг застосування бісфосфонатів у онкологічних хворих, в першу чергу на РМЗ, є можливість відстрочки проведення променевої терапії або хірургічного втручання [6].

Дистанційна променева терапія (ДПТ) є традиційним засобом знеболювання при метастатичному ураженні скелету [7]. Крім того, опромінення

(13) C2

(11) 76540

(19) UA

дозволяє досягти консолідації (ремінералізації) патологічних переломів, є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом. В останні роки проводиться велика кількість досліджень, присвячених вивченню можливостей підвищення ефективності знеболюючої променевої терапії, порівнянню ефективності різних режимів опромінення та доцільності застосування напівтотального одноразового опромінення дозою 6-8Гр [8, 9]. Проте, ці великофракційні режими, маючи швидку та виражену знеболюючу дію, супроводжуються значними побічними ефектами (мієлосупресія, ентерити, інтоксикаційний синдром). Окрім того, їх недоліком є відсутність прискорення процесів ремінералізації в уражених кістках та майже відсутній вплив на тривалість безрецидивного періоду [8, 9]. Традиційний курс ДПТ дозою 40-50Гр дозволяє досягти ремінералізації у 60-80% хворих протягом 4-8 тижнів після опромінення [10].

Переважає більшість існуючих на теперішній час досліджень присвячена дослідженню ефективності поєднання бісфосфонатів та різноманітних схем поліхіміотерапії або гормонотерапії, однак, відсутні роботи, направленні на вивчення ефективності комбінації бісфосфонатів та опромінення при лікуванні метастатичного ураження скелету.

За прототип винаходу може вважатися клінічне дослідження, виконане M.N. Gaze та співавт. [Gaze M.N., Kelly C.G., Kerr G.R., Cull A., Cowie V.J., Gregor A., Howard G.C.W., Rodger A. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fraction schedules // Radiother. Oncol. - 1997. - Vol. 45. - P.109-116] і присвячене лікуванню 280 онкологічних хворих з верифікованими епітеліальними пухлинами з наявністю одного та більше метастатичних вогнищ в кістках з вираженим больовим синдромом. ДПТ проводилась в 2-х режимах - одна фракція 10Гр або 5 фракцій до сумарної дози 22,5Гр. Рівень загальної відгуку на лікування становив 83,7% при проведенні одноразового опромінення та 89,2% - при застосуванні п'яти фракцій, повна регресія відзначена відповідно у 38,8% та 42,3%. На помірно виражену нудоту або блювання скаржились біля 35-40% хворих в обох групах, приблизно 2/3 хворих скаржились на втомлюваність та апатію. При спостереженні за пацієнтами після лікування до смерті не зафіксовано пізніх побічних ефектів. Середня тривалість анальгезуючого ефекту становила 13,5 тижнів проведення одноразового опромінення та 14 тижнів - при застосуванні п'яти фракцій.

Позитивним в прототипі є наявність швидкого з досить високою частотою реалізації ефекту (більш ніж 80% незалежно від режиму опромінення) знеболення та, відповідно, покращання якості життя хворих. При цьому повна регресія больового синдрому спостерігається майже у 40% хворих. Крім того, при обох режимах опромінення не спостерігається якихось значних побічних ефектів.

Недоліком цього способу є недостатня тривалість анальгезуючого ефекту - всього 13,5 та 14 тижнів. Також негативним є відсутність прискорення ремінералізації уражених кісток при застосуванні більш коротких курсів ДПТ.

В основу винаходу поставлено задачу - удо-

скалати спосіб лікування онкологічних хворих з літичним або змішаним ураженням скелета шляхом застосування дистанційної променевої терапії на область ураження у поєднанні з внутрішньовенним та пероральним введенням бісфосфонатів (клюденова кислота), що дозволить збільшити вплив на метастатичні вогнища, та, відповідно, підвищити ефективність лікування, збільшуючи вираженість та тривалість знеболюючого ефекту, що сприятиме покращанню якості життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

Враховуючи більш швидкий прояв знеболювального ефекту після внутрішньовенного введення клуденової кислоти, лікування слід розпочинати з внутрішньовенної інфузії препарату щоденно протягом 5 діб у дозі 300мг протягом 90хв. Сеанс опромінення проводять через 1-2год. після введення клуденової кислоти. Після закінчення інфузії препарату (сумарна доза - 1500мг) опромінення продовжується на фоні його перорального прийому. Клюденову кислоту призначають у добовій дозі 1600мг (2 капсули 2 рази на день за 1-2год. до їди або 2 таблетки натще за годину до їди).

Дистанційну променеву терапію проводять до сумарної вогнищевої дози (СВД) 30Гр, разовою - 3Гр при фракціонуванні 5 разів на тиждень протягом 2тиж. Опромінення проводять на апаратах типу «РОКУС» (енергія випромінювання 1,25MeV) або на лінійному прискорювачі електронів (енергією випромінювання 6MeV). Розміри та кількість полів опромінення залежать від локалізації та поширеності метастатичних вогнищ. Топометричну підготовку проводять за допомогою рентгенограм або на симуляторі. Патологічні переломи опромінюються в першу чергу.

Всім хворим на РМЗ одночасно з променевою терапією проводиться гормонотерапія із переважним застосуванням прогестинів (гестонорона капсоат, медроксипрогестерона ацетат та ін.) та/або (рідше) антиестрогенів (тамоксифен, тореміфен). Хворим на РПЗ призначають антиандрогени (ципротерон, флутамід). Хворим на рак шийки та тіла матки проводять відповідну хіміотерапію.

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

1. Хвора У., 1949 року народження. Історія хвороби №866/03

Рак лівої молочної залози T2N0M0, стадія II, стан після комбінованого лікування, метастатичне ураження хребта, клінічна група II.

Патогістологічний висновок №17018-21 від 19.10.94 - скіррозний рак, метастатичне ураження аксиллярних лімфатичних вузлів відсутнє.

Звернулась в Інститут онкології зі скаргами на виражений біль у спині, попереку у березні 2000 року.

При рентгенологічному дослідженні виявлено дрібновогнищеву деструкцію та зниження висоти тіла восьмого грудного хребця, негомогенність структури - дев'ятого. При проведенні остеосцинтиграфії - підвищене накопичення радіофармпрепарату (РФП) у згаданих зонах скелета. З приводу метастатичного ураження хребців був проведений

курс дистанційної променевої терапії до сумарної вогнищевої дози 30Гр при разовій - 3,0Гр. Опромінення проводили спочатку на фоні внутрішньовенних інфузій Бонефосу щоденно протягом 5 діб у дозі 300мг протягом 90хв. Сеанс опромінення проводили через 1год. після введення клодронової кислоти. Після закінчення інфузій Бонефосу (сумарна доза - 1500мг) опромінення продовжували на фоні його перорального прийому у добовій дозі 1600мг (2 капсули 2 рази на день за 1-2год. до їди або 2 таблетки натще за годину до їди). Також хвора отримувала гормонотерапію - фарестон в дозі 60мг на добу. Вже після перших сеансів опромінення та введення Бонефосу хвора відзначила покращення загального стану, зменшення болю, знизила добову дозу анальгетиків вдвічі. На момент виписки зі стаціонару хвора зовсім відмовилась від застосування анальгетиків.

При проведенні контрольних рентгенологічних та радіоізотопних досліджень через півроку після лікування спостерігали нормалізацію структури уражених хребців та зменшення накопичення РФП у згаданих зонах. Продовжувала застосування Бонефосу та Фарестону в зазначених дозах протягом двох років.

Хвора жива по теперішній час без ознак рецидиву захворювання.

2. Хвора Ч., 1957 року народження. Історія хвороби №5782/97

Рак правої молочної залози Т3N1M0, стадія IIIa, стан після комплексного лікування, метастази в кістки, клінічна група II.

Патогістологічний висновок №14671-75 від 12.11.97 - інфільтруючий залозистий рак III ступеня злоякісності, метастатичне ураження аксиллярних лімфатичних вузлів.

Звернулась в Інститут онкології зі скаргами на виражений біль у спині, попереку у серпні 2001 року.

При рентгенологічному дослідженні виявлено виражену деструкцію тіл четвертого та п'ятого поперекових хребців, а також правого ілеосакрального суглоба. При проведенні остеосцинтиграфії - підвищене накопичення радіофармпрепарату (РФП) у згаданих зонах скелета. З приводу метастатичного ураження кісток був проведений курс дистанційної променевої терапії до сумарної вогнищевої дози 30Гр при разовій - 3,0Гр. Опромінення проводили спочатку на фоні внутрішньовенних інфузій Бонефосу щоденно протягом 5 діб у дозі 300мг протягом 90хв. Сеанс опромінення проводили через 1год. після введення клодронової кислоти. Після закінчення інфузій Бонефосу (сумарна доза - 1500мг) опромінення продовжували на фоні його перорального прийому у добовій дозі 1600мг (2 капсули 2 рази на день за 1-2год. до їди або 2 таблетки натще за годину до їди). Також хворій була проведена променева кастрація, враховуючи відновлення менструального циклу після попередньої гормонотерапії. Вже після перших сеансів опромінення та введення Бонефосу хвора відзначила покращення загального стану, зменшення болю, знизила добову дозу анальгетиків вдвічі. На момент виписки зі стаціонару хвора зовсім відмовилась від застосування анальгетиків.

При проведенні контрольних рентгенологічних

та радіоізотопних досліджень через півроку після лікування спостерігали нормалізацію структури уражених хребців та зменшення накопичення РФП у хребцях при збереженні підвищеного накопичення РФП в області S1. Протягом 3 місяців продовжувала пероральний прийом Бонефосу в зазначеній дозі.

У вересні 2003 року при контрольній остеосцинтиграфії виявлено рецидив захворювання - підвищене (220-260%) накопичення РФП в правому сьомому ребрі, лівому ілеосакральному суглобі та крилі лівої здухвинної кістки. Був проведений повторний курс променевої терапії на фоні Бонефосу на зони метастатичного ураження.

За даними контрольних ізотопних та рентгенологічних досліджень, проведених в березні-квітні 2004 року - стабілізація процесу.

За розробленою методикою (дистанційна променева терапія + бісфосфонати +/- гормонотерапія) було проведено лікування 50 хворих на рак молочної залози, 12 хворих на рак передміхурової залози, 15 хворих на рак шийки та тіла матки. Результати інструментальних досліджень та клінічних спостережень свідчать, що застосування клодронової кислоти під час проведення променевої терапії метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту та процеси ремінералізації кісткового матриксу; застосування клодронової кислоти після закінчення паліативної променевої терапії на області кісткових метастазів дозволяє досягти стійкого анальгезуючого ефекту протягом 6-9міс у майже вдвічі більшій кількості хворих порівняно з проведенням тільки дистанційного опромінення.

Джерела інформації:

1. Parker S.L., Tong T., Bolden S. Cancer statistics, 2000 // CA Cancer J. Clin. - 2000. - Vol. 46. - P.5-27.
2. Solomayer E.F., Diel I.J., Meyberg G.C. et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis // Breast Cancer Res. Treat. - 2000. - Vol. 59. - P.271-278.
3. Coleman R.E. Management of bone metastases // Oncologist. - 2000. - Vol. 5. - P.463-470.
4. Major P.P., Lipton A., Berenson J. Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases // Cancer. - 2000. - Vol. 88. - P.6-14.
5. Powles T., Paterson S., Kanis J. et. al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20. - P.3219-3224.
6. Mannix K., Ahmedzai S.H., Anderson H. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care // Palliat. Med. - 2000. - Vol. 14. - P.455-461.
7. Janjan N.A. Radiation for bone metastases: Conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals // Cancer. - 1997. - Vol. 80. - P.1628-1645.
8. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1998. - Vol. 42. -

P.161-167.

9. Nielsen O.S., Bentzen S.M., Sandberg E. et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases // Radiother. Oncol. - 1998. - Vol. 47. - P.233-240.

10. Eble M.J., Wannenmacher M. Topical radiotherapy in the management of skeletal

metastases // Orthopade. - 1998. - Vol. 27. - P.245-249.

11. Gaze M.N., Kelly C.G., Kerr G.R. et. al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fraction schedules // Radiother. Oncol. - 1997. - Vol. 45. - P.109-116 (прототип).