



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96088** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ЯЄЧНИКІВ

1

(21) а201009069

(22) 19.07.2010

(24) 26.09.2011

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) ВОЛОДЬКО НАТАЛІЯ АНТОНІВНА, БАРИЛКА
ВІРА АНАТОЛІЙВНА, ЛОМНИЦЬКА МАРТА ІГОРІ
ВНА, СОЛОМКО БОГДАН ІВАНОВИЧ

(73) ВОЛОДЬКО НАТАЛІЯ АНТОНІВНА

(56) Володько Н.А., Ломницька М.І., Левицька
Н.М., Соломко Б.І., Головач В.П. Застосування
модуляторів активності цитокінів пухлинного мік
рооточення тамоксифену, інтерферону- γ ?, німе
суліді в лікуванні рецидивного поліхеморезистен
тного раку яєчників. Вісник наукових досліджень,
2009, №4 (57), ТДМУ "Укрмедкнига", Тернопіль-
2009Li W, Zhang HH, Xu RJ, Zhuo GC, Hu YQ, Li J.
Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor,

2

nimesulide, on the growth of ovarian carcinoma in
vivo. Med. Oncol. 2008, 25(2):172-7. Epub 2007 Oct
6. PubMed, abstract

JP 7188026 A 25.07.1995

(57) Спосіб лікування рецидивного хіміорезистент
ного раку яєчників, що включає проведення цито
редуктивної операції та хіміотерапії, який **відріз
няється** тим, що при резистентності пухлини до
похідних платини, таксанів, антрациклінів прово
дять цитокінмодуючу терапію шляхом застосу
вання препаратів-модуляторів пухлинного мікроо
точення: препарат тамоксифен в дозі 80-100 мг
щодня per os (40-50 мг по 2 рази на день) безпе
рервно та препарат німесулід в стандартній тера
певтичній дозі 100 мг щодня per os протягом 2-3
місяців з перервою на 7-10 днів і продовженням
прийому на наступних 2-3 місяці.

Винахід належить до медицини, зокрема, до онкогінекології, і може застосовуватися при лікуванні хворих з раком яєчника, резистентного до хіміотерапії похідними платини. Запропонований спосіб стосується пацієнтів, яким раніше було проведено комбіноване лікування: цитoredуктивна операція та хіміотерапія першої лінії похідними платини і протирецидивна хіміотерапія препаратами другої лінії (паклітаксел, пегельований ліпосомальний доксарубіцин).

Відомий спосіб лікування раку яєчників, резистентного до хіміотерапії похідними платини, таксанами, антрациклінами, який є найближчим аналогом, включає 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 3-й лінії.

В основу винаходу поставлена задача створити спосіб лікування рецидивного хіміорезистентного раку яєчників (РЯ), мішенню якого буде не безпосередньо ракова клітина, а фактори пухлинного мікроовкілля, зокрема ті цитокіни, концентрації

яких змінені в мікроовкіллі хіміорезистентних пухлин, порівняно з чутливими.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування рецидивного хіміорезистентного РЯ, що включає проведення цитoredуктивної операції та хіміотерапії, згідно з винаходом при резистентності пухлини до похідних платини, таксанів, антрациклінів проводять цитокінмодуючу терапію шляхом застосування препаратів-модуляторів пухлинного мікрооточення: 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 продовженням прийому на наступні 2-3 місяці.

Прогресія РЯ супроводжується зростанням концентрації чинника некрозу пухлин (ЧНП) та зниженням експресії трансформуючого фактору росту (ТФР- β) в мікрооточенні РЯ [2]. В супернатантах первинних культур РЯ, резистентних до хіміотерапії, наявні вищі рівні ЧНП, порівняно з платиначутливими зразками [3]. Отже, для формування мікрооточення, несприятливого для хіміорезистентного РЯ, необхідно досягнути зниження рівня ЧНП та підвищення рівня ТФР- β , що визначає на

(13) **C2**
(11) **96088**
(19) **UA**

прям модулюючого впливу. Зміни концентрацій цитокінів бажані не тільки в безпосередньому пухлинному довікеллі, а й на периферії, в сироватці крові, оскільки створюються умови „некомфортні“ для розсіювання та проліферації клітин РЯ.

Такі зміни досягаються використанням певних препаратів. Серед низки речовин, під впливом яких зменшується плазмовий рівень ЧНП, є німесулід - інгібітор циклооксигенази-2, утворення якої індукуюється цитокінами у вогнищах запалення, некрозу. Його застосування приводило до зниження активності ЧНП в сироватці крові експериментальних тварин [4]. Одночасно цей препарат сприяє пригніченню фактору активації тромбоцитів, гальмує звільнення протеїназ та гістаміну, що досягається при застосуванні стандартної терапевтичної дози - 100 мг щоденно. Серед препаратів, що викликають збільшення експресії ТФР- β , а, відповідно, і зростання його внутрішньотканинного та сироваткового рівня, відомі міфепристон, кальтріол, тамоксифен [2]. Найбільший досвід застосування в онкологічній практиці нагромаджено 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- β в тканинах 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 зростання концентрації ТФР-Р в периферичній крові. Тому при виборі дози було проаналізовано результати експериментальних та клінічних досліджень і з'ясовано, зокрема, що тамоксифен посилює експресію ТФР- β в клітинних лініях у дозозалежний та час-залежний спосіб [6]. Це дало підстави для вибору мінімальної ТФР- β індукуючої дози тамоксифену - 1-1,5 мг/кг (середня добова доза 80-100 мг) в режимі тривалого безперервного прийому.

Запропонований винахід ілюструється рисунком, на якому відображено графік виживання хворих на РЯ, полірезистентних до хіміотерапії, після комбінованого лікування при застосуванні 3-ї лінії хіміотерапії або тамоксифену та німесуліду.

Спосіб лікування рецидивного хіміорезистентного раку яєчників здійснюють таким чином: при ознаках резистентності РЯ до похідних платини, таксанів, антрациклінів 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 продовженням прийому на наступних 2-3 місяці.

Для вивчення ефективності дії препаратів тамоксифен і німесулід на хіміорезистентний РЯ та їх впливу на загальне виживання хворих були проведені дослідження, у які було включено 22 хворі на РЯ (F1G0 11I-IV стадії), що мали ознаки прогресування захворювання після попередньо проведеного комбінованого лікування. З них 12 хворих отримали тамоксифен та німесулід. Іншим 10 хво-

рим призначено паліативну терапію третьої або четвертої лінії алкераном, і вони склали контрольну групу.

Попередньо всім хворим були виконані циторедуктивні операції, проведено 5-6 циклів хіміотерапії за протоколом СР (циклофосфан – 750 мг/м², цисплатин – 75 мг/м²). 11 пацієнток отримали неoad'ювантну хіміотерапію (3 цикли СР), циторедуктивне оперативне лікування з подальшою ад'ювантною 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 протирецидивний курс. 10 пацієнткам при виявленні рецидиву до 6 місяців було проведено хіміотерапію другої лінії: паклітаксел 175 мг/м² та цисплатин 75мг/м² або карбоплатин в дозі 5 АUC від 3 до 5 циклів. Двом пацієнткам з цієї групи у зв'язку з резистентністю до паклітакселу призначено пегельований ліпосомальний доксарубіцин 40 мг/м² по 3 цикли.

Основними критеріями включення хворих у дослідження були ознаки резистентності до попередньо застосованих схем хіміотерапії (цисплатин+циклофосфамід, цисплатин+паклітаксел, карбоплатин+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 резидуальних 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 $\geq 3,0 \times 10^9$ /л, вміст еритроцитів у периферичній крові $\geq 2,0 \times 10^{12}$ /л, концентрація гемоглобіну > 100 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 2-3 місяців з перервою на 7-10 днів та з продовженням на наступні 2-3 місяці (загальна тривалість з моменту призначення - понад 8 місяців). Термін спостереження пацієнток коливався 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-125; часткова ремісія - зафіксовано зменшення пухлини більше 50 %, стабілізація менше 25-50 %, прогресія більше 25 %.

Основними об'єктивними критеріями ефективності застосовуваного лікування тамоксифеном 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 больового синдрому.

Статистичну обробку даних проводили, користуючись комп'ютерною програмою STATISTICA 6.0: визначали кумулятивне пропорційне виживання (метод Кашіана-Меєра) та логарифмічно-ранговий критерій, на основі яких встановлювали величину відносної імовірності p , крім того різницю розподілу випадків в контрольній та дослідній групах обчислювали за допомогою коефіцієнту χ^2 за Пірсоном (7).

Серед пацієнток, що отримали мікрогомеостазмодуючу терапію, часткову ремісію виявили у 3 пацієнток, стабілізацію - у 7 та прогресування - у 2. Основним побічним ефектом, що спостерігався у 2 пацієнток при застосуванні запропонованої схеми лікування, були ознаки дискомфорту з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, незначні болі в епігастрії). Для ліквідації цих ознак достатньо було короточасного припинення прийому німесулід. Серед хворих, що отримували третю лінію хіміотерапії, стабілізацію спостерігали в 4 пацієнток, прогресування - в 6 пацієнток (Таблиця).

Таблиця

Виживання хворих на РЯ, що отримували модулятори пухлинного мікрооточення після неефективного комбінованого лікування

Лікування	Кількість пацієнток, що прожили		
	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Комбіноване + тамоксифен + німесулід (n=12)	9	6	1
Комбіноване (n=10)	8	2	0
$\lambda = 26,83$ $ss=2$, $P=0,001$ при порівнянні з контролем.			

При порівняльному аналізі виживання двох груп хворих з рецидивним хіміорезистентним РЯ,

які у плані комбінованого лікування (циторедуктивної операції та хіміотерапії) отримували 3-ю лінію хіміотерапії або модулятори пухлинного мікрооточення, встановлено, що загальне виживання останніх було вищим (відображено на рисунку).

Запропонований спосіб дозволяє покращити виживання пацієнтів при застосуванні цитокінмодуючої терапії - комбінації тамоксифену та німесулід у хворих з хіміорезистентним 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 І.А., Ломницька М.І., Черних Ю.Б. та ін. Експресія цитокінів ЧНП, ТФР- β 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., Zampronio 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 CM., 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 beta 1 expression, cytostasis and apoptosis in human breast cancer cells. *BrJ.Cancer.*-1995, Dec. 72(6).- p. 1441-1446

7. Гуменецький Р...Я., Паляниця Б.М., Чабан М.Є. Математичні методи в біології.- Львів. Видавничий центр ЛНУ ім. Івана Франка, 2004.-125с.

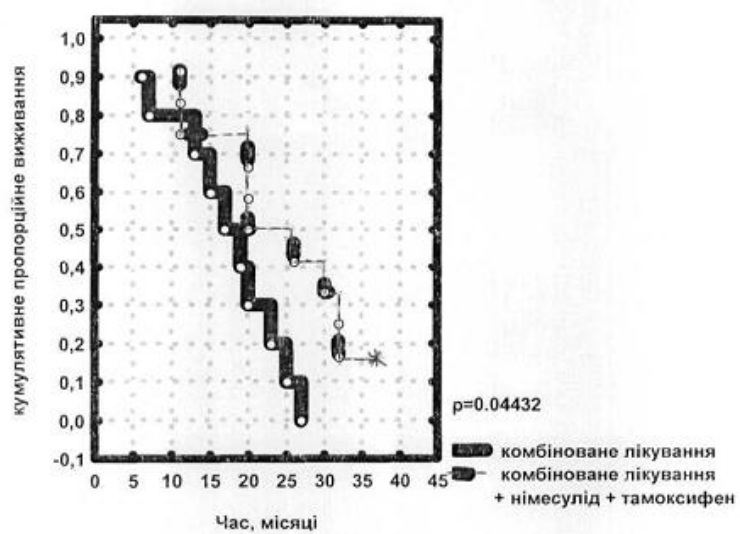


Рис.