



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89220** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 18/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 13752</b>	(72) Винахідник(и): <b>Кудрявець Юрій Йосипович (UA), Максим'як Григорій Іванович (UA), Жильчук Віктор Євгенович (UA), Бездєнєжних Наталя Олександрівна (UA), Воронцова Ада Леонідівна (UA), Чехун Василь Федорович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>26.11.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2014, Бюл.№ 7</b>	(73) Власник(и): <b>ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНКУРАБЕЛЬНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ З МЕТАСТАЗАМИ У ПЕЧІНКУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами у печінку, в якому для пригнічення ендотеліальних клітин пухлинних судин та сприяння реверсії злоякісного фенотипу пухлинних клітин застосовується низькодозова хіміотерапія в метрономному режимі через день у довготривалому режимі у поєднанні зі щоденним введенням альфа-інтерферону в дозі  $1 \times 10^6$  МО.

**U**  
**UA 89220**



Корисна модель, що заявляється, належить до галузі медицини, зокрема до клінічної онкології, і може бути використана для лікування хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами в печінку за умов неефективності традиційних схем медикаментозного лікування і подальшого прогресування захворювання.

Передклінічні дослідження та результати клінічних спостережень продемонстрували ефективність низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі при лікуванні хворих на рак молочної залози, яєчника, простати та меланоми [1]. Щодо використання терапії в метрономному режимі при дисемінованому раку прямої кишки, то такі дані відсутні. Оскільки в основі протипухлинної дії низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі лежить пригнічення пухлинного ангіогенезу [2, 3], логічно припустити, що ефективність згаданого методу лікування може бути підвищена за умов комплексного використання останнього з таргетними антиангіогенними препаратами. Таким препаратом є цитокін альфа-інтерферон, який має не тільки антиангіогенну, антипроліферативну та імуномодуючу активність, але здатен модифікувати фенотип пухлинних клітин [4], знижувати їх метастатичний і проліферативний потенціал та підвищувати чутливість до багатьох внутрішніх та зовнішніх протипухлинних чинників. Інтерферон сьогодні відносять до цитокінів, здатних викликати фенотипову реверсію пухлинних клітин, і ця його особливість, зокрема, обумовлює доцільність використання в онкологічній практиці.

Відомий спосіб застосування низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі в лікуванні сарком м'яких тканин у дітей, де запропонована схема підтримуючої низькодозової метрономної хіміотерапії виявляє достатню безпосередню ефективність при лікуванні хворих на прогностично несприятливі саркоми м'яких тканин і рекомендована для лікування хворих з даною патологією [5]. Також відомий спосіб хіміотерапії надмалими дозами протипухлинних препаратів, згідно з яким направленість дії таких доз протипухлинних препаратів залежить від природи діючого агента і типу пухлини [6].

Найбільш близьким аналогом, вибраним за прототип способу, що заявляється, є використання низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі в лікуванні хворих з дисемінованими пухлинами [7]. Позитивним у прототипі є теоретичне обґрунтування ефективного використання низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі тобто через певні короткі проміжки часу та визначення ендотелію в пухлино-асоційованих судинах як мішені низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі. Проте, недоліком цього способу є відсутність оцінки ефективності лікування на підставі критерію тривалості життя пролікованих хворих.

Власне опис корисної моделі, що заявляється.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу розробити спосіб лікування хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами в печінку шляхом використання низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі за умов неефективності традиційних схем медикаментозного лікування і подальшого прогресування захворювання.

Поставлена задача вирішувалась наступним чином: хворим на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами у печінку, які або відмовилися від хіміотерапії, або у яких традиційна хіміотерапія виявилася неефективною, проводять комплексну низькодозову терапію у метрономному режимі з включенням у стандартну схему альфа-інтерферону ( $1 \times 10^6$  МО, внутрішньом'язово, щоденно).

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак способу, що заявляється, та технічним результатом корисної моделі наступний.

Суть корисної моделі, що заявляється, полягає в тому, що інкурабельним хворим на рак прямої кишки з метастазами у печінку призначають метрономну хіміотерапію, засновану на частому використанні низьких доз цитостатиків, здатних вплинути не на пухлинну клітину, яка генетично нестабільна і формує резистентні до хіміопрепаратів фенотипові варіанти, а на нормальний стромальний та ендотеліальний компоненти пухлинних судин, що забезпечують неоангіогенез. Така терапія проводиться двічі на тиждень у комплексі з альфа-інтерфероном (ІФН), який вводять внутрішньом'язово, щоденно по  $1 \times 10^6$  МО.

Схема застосування способу, що заявляється.

Чотирьом групам хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами у печінку, які або відмовилися від хіміотерапії, або у яких традиційна хіміотерапія виявилася неефективною, було проведено комплексну низькодозову хіміотерапію у метрономному режимі з альфа-інтерфероном за схемою:

- I група: отримували іринотекан ( $2,0 \text{ мг/м}^2$ , внутрішньовенно) + цисплатин ( $2,5 \text{ мг/м}^2$ , внутрішньовенно) двічі на тиждень;

- II група: отримували іринотекан (2,0 мг/м<sup>2</sup>, внутрішньовенно) + цисплатин (2,5 мг/м<sup>2</sup>, внутрішньовенно) двічі на тиждень + альфа-інтерферон (1×10<sup>6</sup> МО, внутрішньом'язово) щоденно;

- III група: отримували циклофосфамід (15 мг/м<sup>2</sup>) двічі на тиждень, per os;

5 - IV група: отримували циклофосфамід (15 мг/м<sup>2</sup>) двічі на тиждень, per os + альфа-інтерферон (1×10<sup>6</sup> МО, внутрішньом'язово) щоденно.

- V група - група порівняння: хворі отримували лише симптоматичну терапію.

10 Клінічна ефективність використаних схем комплексної низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі хворих на рак прямої кишки з метастазами у печінку представлена у таблиці.

Таблиця

Клінічна ефективність низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі хворих на рак прямої кишки з метастазами у печінку

Клінічний ефект	Групи хворих, кількість хворих, лікувальні схеми				
	I n=63 іринотекан + цисплатин	II n=58 іринотекан + цисплатин + ІФН	III n=26 циклофосфамід	IV n=21 циклофосфамід + ІФН	V n=44 симптоматичне
Повна регресія пухлин	0	0	0	0	0
Часткова регресія, %	9,5±7,31	25,9±11,37	7,7±10,45	33,3±20,66	0
Стабілізація захворювання, %	65,1±11,87	46,6±12,95	61,5±19,07	52,4±21,89	43,2±14,80
Прогресування захворювання, %	25,4±10,83	27,6±11,60	30,8±18,09	14,3±15,34	56,8±14,80
Тривалість часткової ремісії, міс.	17,3±0,91	21,2±1,21	7,3±0,54	14,1±0,74	0
Тривалість стабілізації захворювання, міс.	18,2±0,58	22,7±1,14	8,5±0,48	12,1±0,93	3,7±0,77
Тривалість життя, міс.	19,9±0,95	22,8±1,14	8,5±0,48	12,1±0,93	9,8±0,96
Медіана часткової регресії, міс.	17,2±0,91	21,7±1,21	7,3±0,58	14,2±0,14	0
Медіана стабілізації, міс.	18,1±0,58	23,3±1,14	8,5±0,48	11,8±0,93	3,7±0,77
Медіана тривалості життя, міс.	20,0±0,95	22,2±2,3	12,9±0,71	16,4±0,72	9,4±0,96

15 Таким чином, низькодозова хіміотерапія у метрономному режимі, проведена у хворих, які підлягали лише симптоматичній терапії, виявилася ефективною, особливо за умов її доповнення альфа-інтерфероном. Часткова регресія пухлин у таких хворих була зареєстрована у 25-33 % випадках, тривалість стабілізації захворювання зросла до 12,1-22,7 міс., порівняно з 3,7 в контрольній групі, а тривалість життя - до 12,1-22,8 міс. порівняно з 9,8 місяців в контрольній групі. За оцінкою виникнення часткової регресії пухлин ефективнішим виявилася використання схеми низькодозової хіміотерапії в метрономному режимі циклофосфамід + альфа-інтерферон, але за оцінкою тривалості стабілізації захворювання і тривалості життя ефективнішою є схема іринотекан + цисплатин + альфа-інтерферон.

20 Приклади практичного застосування способу

Приклад 1. Хворий Н.В.М., 1954 р. народження, знаходився на лікуванні в Рівненському ООД з 2010 р. Клінічний діагноз: рак верхньоампулярного відділу прямої кишки T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub>, метастатичне ураження печінки (ст. II за класифікацією Jena). Після проведеного оперативного лікування в об'ємі передньої резекції прямої кишки хворому проводили паліативні курси хіміотерапії за схемою Roswell-Park. Через 6 міс. констатована прогресія захворювання. Проведена конверсія лікування: низькодозова хіміотерапія у метрономному режимі: іринотекан 2 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно двічі на тиждень + цисплатин 2,5 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно двічі на тиждень.

Стабілізація захворювання тривала 16,8 міс, тривалість життя складала 20,9 міс.

Приклад 2. Хворий Б.В.П., 1945 р. народження, знаходиться на лікуванні в Рівненському ООД з 2009 р. Клінічний діагноз: рак верхньоампулярного відділу прямої кишки T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub>. Після проведеного хірургічного лікування в об'ємі передньої резекції прямої кишки проведена ад'ювантна поліхіміотерапія (ПХТ) за схемою Fol-Fox. Через 11 міс. після закінчення курсів ПХТ діагностовано метастатичне ураження печінки. Хворому розпочата паліативна хіміотерапія за схемою Roswell-Park. Через 5 міс. констатована прогресія захворювання і розпочато медикаментозну низькодозову терапію у метрономному режимі за схемою: іринотекан 2 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно двічі на тиждень; цисплатин 2,5 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно двічі на тиждень; альфа-інтерферон (1 млн. МО внутрішньом'язово, щоденно).

Стабілізація захворювання тривала 24,3 міс, тривалість життя складала 25,4 міс.

Приклад 3. Хворий Ш.С.М., 1942 р. народження, знаходився на лікуванні в Рівненському ООД з 2010 р. Клінічний діагноз: рак середньоампулярного відділу прямої кишки T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>. Після проведеної передопераційної променевої терапії, радикального оперативного лікування та ад'ювантної ПХТ за схемою Fol-Fox через 8 міс. діагностовано метастатичне ураження печінки (стадія II за Jena). Паліативна ХТ за схемою Roswell-Park тривала протягом 8 тижнів. Через 3,5 міс. констатована прогресія захворювання. Хворому розпочато низькодозову хіміотерапію у метрономному режимі: циклофосфан 15 мг/м<sup>2</sup> per os двічі на тиждень.

Стабілізація захворювання тривала 10 міс, тривалість життя складала 13,7 міс.

Приклад 4. Хворий М.С.П., 1960 р. народження, знаходився на лікуванні в Рівненському ООД з 2010 р. Клінічний діагноз: рак верхньоампулярного відділу прямої кишки T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub>. Після проведеного оперативного лікування в об'ємі передньої резекції прямої кишки хворому проводили ад'ювантну ПХТ за схемою Fol-Fox. Через 7 міс. діагностовано метастатичне ураження печінки (стадія II за Jena). Хворому розпочата паліативна хіміотерапія за схемою Roswell-Park. Через 3 міс. констатована прогресія захворювання і розпочата низькодозова хіміотерапія у метрономному режимі: циклофосфан 15 мг/м<sup>2</sup> per os двічі на тиждень + альфа-інтерферон (1 млн. МО внутрішньом'язово, щоденно).

Стабілізація захворювання тривала 13,0 міс, тривалість життя складала 18,3 міс.

Приклад 5. Хворий А.М.О., 1962 р. народження, знаходився на лікуванні в Рівненському ООД з 2009 р. Клінічний діагноз: рак верхньоампулярного відділу прямої кишки T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub> метастатичне ураження печінки (стадія II за Jena). Після проведення оперативного лікування в об'ємі передньої резекції прямої кишки хворому проводили паліативні курси хіміотерапії за схемою Roswell-Park.

Стабілізація захворювання тривала 1,5 міс. Від подальшого лікування із застосуванням цитостатиків хворий відмовився. Проводилась симптоматична терапія.

Тривалість життя складала 7,8 міс.

Клінічну апробацію способу, що заявляється, проведено на 168 хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами в печінку.

Джерела інформації

1. Klement G., Baruchel S., Rak J., et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression over toxicity. J. Clin. Invest, 2000, Vol.105, P. 15-24.

2. Kerbel RS., Kamen RA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. Nat. Rev. Cancer, 2004, Vol. 4, P. 423-436.

3. Воронцова А.Л., Безденежних Н.О., Жильчук В.С., Кудрявець Ю.Й. Пригнічення інтерфероном-альфа експресії VEGF в пухлинних клітинах та його рівня в сироватці крові онкологічних хворих. /Урологія, 2009, Т. 3. - С. 48-52.

4. Шайда О.В., Климнюк Г.І., Павлик С.В. Метрономна терапія в лікуванні сарком м'яких тканин у дітей. // Клінічна онкологія. - 2012. - № 6 (2). - С. 62-64.

5. Modifying influence of prolonged action of interferon on phenotypic characteristics of human lung cancer cells in vitro I Yu.I. Kudryavets, N.O. Bezdenezhnykh, N.Yu. Lukyanova, N.A. Tregubova, A.L.Vorontsova. Experim. Oncology, 2008, Vol.30, №4, P. 283-288.

6. Корман Д.Б., Бурлакова Е.Б., Островская Л.А., Пальмина Н.П. Новая стратегия лекарственного лечения злокачественных опухолей. Матер. XII Рос. Онкол. Конгр. - М., 2008. - С. 107-109.

- 5 7. Чубенко В.А., Мойсеенко В.М. Экспериментально-клиническое обоснование применения метрономной терапии у больных с диссеминированными солидными новообразованиями. /Вопросы онкологии, 2009, Т. 55, №3. - С. 327-334.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб лікування хворих на інкурабельний рак прямої кишки з метастазами у печінку, який **відрізняється** тим, що для пригнічення ендотеліальних клітин пухлинних судин та сприяння реверсії злоякісного фенотипу пухлинних клітин застосовується низькодозова хіміотерапія в метрономному режимі через день у довготривалому режимі у поєднанні зі щоденним введенням альфа-інтерферону в дозі  $1 \times 10^6$  МО.

15

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601