



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115188** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61N 5/00

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61N 2/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2016 01638**
(22) Дата подання заявки: **22.02.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2017**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.08.2016, Бюл.№ 15**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2017, Бюл.№ 18**
(72) Винахідник(и):
Керничний Віталій Володимирович (UA),
Суходоля Анатолій Іванович (UA),
Балицький Віталій Вікторович (UA)
(73) Власник(и):
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
RU 2311909 C2, 10.12.2007
SU 1540072 A1, 27.08.2002
RU 2145217 C1, 10.02.2000
RU 2269341 C1, 10.02.2006
Барсуков Ю.А. Возможности комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки пожилого возраста / Ю.А.Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, З.З. Мамедли // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 1. - С. 43-46
Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации / Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.М. Павлова // Онкологическая колопроктология. - 2012. - № 3. - С. 28-37
Барсуков Ю.А. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием полирадиомодификации и системного цитотоксического компонента в схемах неoadъювантной лучевой терапии // Онкологическая колопроктология. - 2011. - № 1. - С. 5-10
Федянин М Ю. Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований / М.Ю. Федянин, А.А. Трякин // Онкология. - 2012. - № 1. - С. 115-119
Барсуков Ю.А. Создание новой формы метронидазола и ее клиническое применение в схемах клинического лечения больных раком прямой кишки / Ю.А.Барсуков, С.И.Ткачев, Н.Д.Ольтаржевська, Д.В. Кузьмичев // Онкологическая Колопроктология. - 2012. - № 3. - С. 11- 18

UA 115188 C2

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до онкопроктології, і може бути використаний для комбінованого лікування злоякісних новоутворень прямої кишки в передопераційному періоді. Спосіб комбінованого лікування раку прямої кишки включає проведення неоад'ювантної променевої або хіміопроменевої терапії, причому у випадку інтенсивного курсу променевої терапії СОД 20-25 Гр безпосередньо перед кожною фракцією опромінення болюсно вводять хіміотерапевтичний препарат - флуороурацил з розрахунку 425 мг/м^2 , ендоректально вводять хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, а на крижову ділянку встановлюють робочу частину апарата низькочастотного намагнічування тривалістю 25-30 хв. як локальний фізичний радіомодифікатор, а у випадку пролонгованого передопераційного курсу променевої терапії СОД 40-60 Гр призначають хіміотерапевтичний препарат капецитабін $850-1000 \text{ мг/м}^2$ перорально два рази на добу протягом 14 днів, а безпосередньо перед кожною фракцією опромінення ендоректально вводять хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, і на крижову ділянку встановлюють робочу частину апарата низькочастотного намагнічування терміном 25-30 хв. як локальний фізичний радіомодифікатор.

Винахід належить до медицини, а саме до онкопроктології, і може бути використаний для комбінованого лікування злякисних новоутворень прямої кишки в передопераційному періоді. Спосіб включає локальну хімічну і фізичну радіомодифікацію, а також протипухлинні хіміопрепарати з наступною променевою терапією та проведенням радикальної операції.

5 Комбіноване лікування раку прямої кишки у відповідності до, "уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги хворим на рак товстої кишки (наказ № 247 від 29.04.2011)" у пацієнтів з II-III стадіями передбачено проведення неоад'ювантної променевої або хіміопроменевої терапії в наступних режимах: 1) сумарна осередкова доза (СОД) - 20-25 Гр, разова осередкова доза (РОД) - 5 Гр; 2) СОД - 40-60 Гр, РОД - 2-2,5 Гр. Медикаментозне лікування та дозування препаратів проводиться за схемами: Mayo, De-Gamon, FOLFIR1, FOLFOX, XELOX, бевацизумаб в поєднанні з FOLF1RI або FOLFOX, капецитабіном та ін. У пацієнтів з IV стадією раку прямої кишки також передбачається паліативне та симптоматичне променево та хіміотерапевтичне лікування.

15 Невпинний ріст кількості пацієнтів з раком прямої кишки, а також ріст захворюваності серед людей молодого віку диктує необхідність розробки нових і удосконалення існуючих методів неоад'ювантного комбінованого лікування з застосуванням різних хімічних і фізичних радіомодифікуючих чинників.

20 При реалізації спільної дії іонізуючого випромінювання та протипухлинних лікарських сполук за рахунок сумування ефекту кожного з компонентів створюються умови для більш вираженої регресії пухлини за рахунок перерозподілу фракцій оксигенованих і гіпооксигенованих клітин та зміни процесів репарації, що сприяє підвищенню радіочутливості пухлинних клітин.

25 Починаючи з 90-х, років з'явилися цілий ряд робіт присвячених використанню радіосенсибілізуючих властивостей різних хіміо- та фізіотерапевтичних середників *in vitro* та *in vivo*. Вивчення механізмів життєдіяльності клітинних структур в умовах хімічної та фізичної радіомодифікації показало достатньо високу ефективність таких препаратів та фізичних чинників як циклофосфан, 5-фторурацил, гідроксисечовина, таксол, цисплатин, мітоміцин С, СВЧ, електромагнітне поле при раку ротоглотки, раку шийки матки, раку прямої кишки.

30 З точки зору підсилення протипухлинного ефекту перспективним є одночасне залучення до променевої терапії раку прямої кишки середників хімічної, фізичної радіомодифікації та однієї із схем хіміотерапії.

Відомий спосіб комбінованого лікування раку прямої кишки [1], який для підсилення променевої дії на ракові клітини передбачає введення радіомодифікатора метронідазолу ін'єкційно безпосередньо в тканину пухлини при одночасному проведенні локальної гіпертермії з послідовним фракційним опроміненням пухлини динамічним курсом в сумарній дозі 20Гр.

35 Однак відомий спосіб не забезпечує достатньої радіомодифікації всієї пухлини через нерівномірне поширення метронідазолу в тканині пухлини, і тим самим не усуває ризик імплантатійного та лімфогенного метастазування під час операції. Крім того, є ризик інфікування і абсцедування пухлини, що негативно впливає на хід оперативного втручання і збільшує ризик розвитку післяопераційних ускладнень.

40 Відомий спосіб лікування раку прямої кишки [2], який передбачає підведення радіомодифікуючої суміші (дипрофіліну, партусистену, димексиду) безпосередньо до пухлини в просвіт прямої кишки за 0,5-1 годину до сеансів (фракцій) променевої терапії.

45 Однак цей спосіб також не забезпечує достатньої радіомодифікації пухлини. Контакт із сумішшю фармпрепаратів досяжні лише поверхневі (екзофітні) шари пухлини. А у випадку часткової обтурації пухлиною прямої кишки, контакт радіомодифікуючого препарату можливий лише з дистальною поверхнею пухлини. Таким чином, ефективність даного методу радіомодифікації є сумнівно.

50 Відомий спосіб лікування раку прямої кишки [3], який передбачає введення радіомодифікатора (метронідазолу) "per os" за 3-3,5 год. до проведення великих фракцій випромінювання. Променево терапія проводиться фракційно, протягом 3-х тижнів. Великі фракції (дві по 6 Гр через день) хворі отримують на початку і в кінці курсу в поєднанні із метронідазолом (8-12 грам одноразово).

55 Однак спосіб має недоліки, які великою мірою пов'язані із оральним застосуванням метронідазолу, що має виражену подразнюючу дію препарату на слизову шлунково-кишкового тракту та нейротоксичністю.

Відомий спосіб комбінованого лікування раку прямої кишки [4], що передбачає локальну радіомодифікацію пухлини, яка проводиться шляхом ендovasкулярної перфузії її тканин 5 % - розчином метронідазолу через верхню прямокишкову, або одну із внутрішньо здухвинних артерій з подальшою їх оклюзією нелізованими рентгенконтрастними емболами, причому,

одноразову дистанційну променевою терапію дозою 10 Гр проводять через 1 годину після радіомодифікації, а операцію виконують не раніш ніж 24 години після опромінення.

Однак даний спосіб має ряд недоліків. По-перше, одноразова променевою терапія 10 Гр, як етап комбінованого лікування не відповідає уніфікованому клінічному протоколу медичної допомоги хворим на рак товстої кишки (наказ 247, від 29.04.211). По-друге, ендovasкулярні втручання мають свої особливості і ускладнення (обмеження у часі ендovasкулярне розташування катетерів, введення збільшених доз гепарину, або низькомолекулярних гепаринів (що негативно може відобразитись на подальшому хірургічному втручанні), дороговартісне матеріально-технічне забезпечення ендovasкулярної процедури і т.д.). По-третє, на думку авторів, редукція кровотоку в пухлині після її радіомодифікації призводить до зменшення кровообігу в пухлині, що призводить до гіпоксії клітин пухлини і накопичення в ній хіміопрепарату. В той час відомо, що гіпоксія пухлини є найбільш характерною ознакою злякисного росту і розглядається як фактор пухлинної прогресії [5, 6]. У багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях чітко доведено, що гіпоксія індукує експресію цілої низки сигнальних шляхів, які забезпечують виживання пухлинних клітин за умов несприятливого мікрооточення, зокрема нестачі кисню, та злякисну прогресію в тому числі і злякисне метастазування [7, 8]. В свою чергу доведено, що кисень є найбільш універсальним радіосенсибілізатором і підсилює радіочутливість пухлинних клітин [9]. Таким чином, автори, створюючи редукцію кровотоку в ділянці пухлини, провокували її гіпоксію, що є неблагодіємним фактором щодо ефективності променевою енергії, так і відносно гіпоксії, як фактора прогресії пухлини.

В основу винаходу поставлено задачу створити спосіб комбінованого лікування раку прямої кишки, шляхом застосування на першому етапі комплексу методів радіомодифікації при проведенні інтенсивного чи пролонгованого курсу променевою терапії в поєднанні із моно- чи поліхіміотерапією, вибірково підсиленням ефекту на первинне вогнище локальною фізичною (локального намагнічування пухлини постійним низькочастотним магнітним полем) та хімічною (ендорекального введення метрогіл-гелю) радіомодифікацією, що в сукупності забезпечить часткову або повну регресію пухлини і сприятиме профілактиці гематогенного та лімфогенного метастазування.

Для вирішення цієї задачі хворому, в якого діагностовано рак прямої кишки, в передопераційному періоді проводиться променевою терапія за інтенсивною чи пролонгованою методикою необхідно застосувати фізичні та хімічні радіомодифікатори в поєднанні із хіміотерапевтичними засобами, по завершенні чого проводити оперативне лікування

Поставлена задача вирішується наступним чином. Після морфологічної верифікації діагнозу, пацієнту в передопераційному періоді проводиться променевою терапія. У випадку інтенсивного курсу СОД 20-25 Гр хворому безпосередньо перед кожною фракцією опромінення болюсом вводиться хіміотерапевтичний препарат - флуороурацил з розрахунку 425 мг/м², ендорекально вводиться хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, а на крижову ділянку встановлюється робоча частина апарата низькочастотного намагнічування тривалість 25-30 хв., як локальний фізичний радіомодифікатор. У випадку пролонгованого передопераційного курсу променевою терапії (СОД 40-60 Гр) хворому призначається хіміотерапевтичний препарат капецитабін 850-1000 мг/м² перорально два рази на добу в 1-14 дні, а безпосередньо перед кожною фракцією опромінення ендорекально вводиться хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, а на крижову ділянку встановлюється робоча частина апарата низькочастотного намагнічування терміном 25-30 хв, як локальний фізичний радіомодифікатор.

По завершенні курсу променевою терапії виконується оперативне лікування.

Приклад. Медична карта № 2089. Хворий П., 56 років, госпіталізований в проктологічне відділення Хмельницької обласної лікарні 5.10.2015 року із скаргами на виділення крові з прямої кишки, болі внизу живота. Після клініко-інструментального обстеження хворому виставлено діагноз: рак середньоампулярного відділу прямої кишки Т3N0M0G2. ПГЗ № 35279-82 від 21.09.2015: папілярно-тубулярна аденокарцинома.

Враховуючи результати методів обстеження, хворому заплановано комбіноване лікування з проведення інтенсивного передопераційного курсу променевою терапії із застосування двох радіомодифікаторів та в/в болюсного введення флуороурацилу з розрахунку 425 мг/м².

Безпосередньо перед кожною фракцією променевою терапії (РОД - 5 Гр; СОД - 20 Гр) хворому проводилось болюсне введення 1000 мг флуороурацилу, ендорекально вводилось 30 мл метрогіл-гелю, а на крижову ділянку встановлюється робоча частина апарата низькочастотного намагнічування тривалістю 25-30 хв. По завершенні променевою терапії виконано внутрішньочеревну резекцію прямої кишки. Ускладнень, пов'язаних із застосуванням

радіо модифікаторів, не відмічалось. При імуногістохімічному дослідженні проліферативна активність (Ki-67) в аденокарциномі прямої кишки до початку комплексу методів радіомодифікації і хіміопроменевої терапії була >50 %, а після <50 %.

Таким чином, радіомодифікатори (хімічні, фізичні), здатні змінювати (послаблювати або підсилювати) радіочутливість клітин, тканин організму. Використання декількох радіомодифікаторів з різними механізмами дії в поєднанні із хіміотерапевтичним препаратом є основою створення програми полірадіомодифікації, з метою подальшого підвищення ефективності променевої терапії і комбінованого лікування раку прямої кишки.

Джерела інформації:

1. Пат. 1540072 ССРСР, МПК: А61N 5/00. Способ лечения рака прямой кишки / А.И. Кожушков, В.И. Кныш, Г.В. Гондобейко [и др.], заявитель и патентообладатель Всесоюзный онкологический центр АМН СССР. - N 4307006/14, заявл. 18.09.1987; опубл. 27.08.2002.

2. Пат. 2145217 Российская Федерация, МПК: А61К 31/04. Способ редиосенсебилизации опухолю / О.Е. Вагнер, А.А.Левицкий, Б.И.Клейнер, заявитель и патентообладатель Вагнер Олег Ефимович.

3. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. - М.: Медицина, 1997. - С. 54-55.

4. Пат. 2269341 Российская Федерация, МПК: А61К31/41. Способ комбинированного лечения рака прямой кишки / А.А. Захарченко, Е.В. Галнин, А.Э. Штоппель [и др.], заявитель и патентообладатель Красноярская государственная медицинская академия. Заявка: 2004121891/14, 16.07.2004. Опубл. 10.02.2006.

5. Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy / J.L.Tatum, G.J.Kelloff, R.J.Gillies [et al] // International Journal of Radiation Biology. - 2006. - Vol. - 82. - Issue-10. -P 699-757.

6. Vaupel. P. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P.Vaupel, A.Mayer // Cancer and Metastasis Reviews. - 2007. - Vol. - 26. -Issue-2.-P. 225-239.

7. Semenza G.L. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis / G.L.Semenza // Oncogene. - 2013. - Vol. 32-Issue 35. - P. 4057-4063.

8. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunitie / J.C1.Walsh, A.Lebedev, E.Aten [et al] // Antioxidants & Redox Signaling. - 2014. - Vol. 21-Issue. -P. 1516-1554.

9. Создание новой формы метронидазола и ее клиническое применение в схемах клинического лечения больных раком прямой кишки /Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, Н.Д. Ольтаржевська [и др.] // Окологическая Колопроктология. - 2012. - № 3. - С. 11-18.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб комбінованого лікування раку прямої кишки, що включає проведення неoad'ювантної променевої або хіміопроменевої терапії, який **відрізняється** тим, що у випадку інтенсивного курсу променевої терапії СОД 20-25 Гр безпосередньо перед кожною фракцією опромінення болюсно вводять хіміотерапевтичний препарат - флуороурацил з розрахунку 425 мг/м², ендоректально вводять хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, а на крижову ділянку встановлюють робочу частину апарата низькочастотного намагнічування тривалістю 25-30 хв. як локальний фізичний радіомодифікатор, у випадку пролонгованого передопераційного курсу променевої терапії СОД 40-60 Гр призначають хіміотерапевтичний препарат капецитабін 850-1000 мг/м² перорально два рази на добу протягом 14 днів, а безпосередньо перед кожною фракцією опроміненням ендоректально вводять хімічний радіомодифікатор - метрогіл-гель 30 мл, і на крижову ділянку встановлюють робочу частину апарата низькочастотного намагнічування терміном 25-30 хв. як локальний фізичний радіомодифікатор.

Комп'ютерна верстка Г. Паляльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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