



(51) МПК
A61N 5/00 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008144678/14, 13.11.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.11.2008

(45) Опубликовано: 27.06.2010 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2234318 C2, 20.08.2004. RU 2166947 C1, 20.05.2001. WO 0173132 A1, 04.10.2001.
ВИНСКАЯ Е.П. Полирадиомодификация, метронидазол и гипертермия при радиотерапии местнораспространенных форм рака прямой кишки. VIII Съезд онкологов УССР. 1990, с.421-422.
MACDONALD J.S. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for (см. прод.)

Адрес для переписки:
 123001, Москва, а/я 66, А.К. Кирбаю

(72) Автор(ы):

**Кожушков Андрей Иванович (RU),
 Вёрткин Аркадий Львович (RU),
 Барсуков Юрий Андреевич (RU),
 Малихов Андрей Геннадьевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

Кожушков Андрей Иванович (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, и касается лечения и профилактики рецидивирования и метастазирования опухолей, содержащих рецепторы половых гормонов. Для этого осуществляют забор биопсийного материала опухоли и определяют наличие андрогенных и эстрогенных рецепторов. Затем определяют уровень половых гормонов, на основании чего добиваются развития гиперандрогении путем введения в организм гормонального препарата. После этого осуществляют воздействие на опухоль путем проведения

дистанционной гамма-терапии РОД-25 Гр или РОД-40 Гр. Далее при наличии в предварительно взятом биопсийном материале опухоли эстрогенных рецепторов добиваются достижения в организме больного постоянной андрогенизации, а при наличии в биопсийном материале опухоли андрогенных рецепторов - эстрогенизации. Способ обеспечивает увеличение лечебного эффекта при подавлении роста и метастазирования опухоли, вплоть до ее регрессии, при снижении побочных явлений и противопоказаний к лечению. 2 з.п. ф-лы, 2 табл., 1 ил.

(56) (продолжение):

adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N. Engi. J. Med. 2001, Sep 6; 345(10), pp.725-730.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61N 5/00 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2008144678/14, 13.11.2008**

(24) Effective date for property rights:
13.11.2008

(45) Date of publication: **27.06.2010 Bull. 18**

Mail address:
123001, Moskva, a/ja 66, A.K. Kirbaju

(72) Inventor(s):
**Kozhushkov Andrej Ivanovich (RU),
Vertkin Arkadij L'vovich (RU),
Barsukov Jurij Andreevich (RU),
Malikhov Andrej Gennad'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):
Kozhushkov Andrej Ivanovich (RU)

(54) METHOD FOR TREATMENT AND PREVENTION OF CANCER RECURRENCE AND METASTASIS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to oncology and concerns treatment and prevention of recurrence and metastasis of tumours containing sex hormone receptors. That is ensured by taking a biopsy material of the tumour to be analysed for androgen and oestrogen receptors to be found. Then the sex hormone level is determined to provide a basis to enable hyperandrogenism to develop by administering a hormonal preparation. Thereafter, the tumour is exposed to a gamma teletherapy in Basic

Dose Mode 25 Gy or Basic Dose Mode 40 Gy. Further, if any oestrogen receptors are found in the taken biopsy material, permanent androgenisation is supposed to be achieved, and if observing androgen receptors in the biopsy material, oestrogenisation is required.

EFFECT: improved therapeutic effect while inhibiting tumour growth and metastasis up to regress, with reducing number of by-effects and contraindications for the therapy.

3 cl, 1 ex, 1 tbl

RU 2 3 9 2 9 8 3 C 1

RU 2 3 9 2 9 8 3 C 1

Изобретение относится к области медицины, а более конкретно к способам комбинированной терапии злокачественных опухолей, и может быть использовано при лечении и профилактике онкологических заболеваний.

5 Известен способ комбинированного лечения рака, включающий локальную радиомодификацию клеток опухоли с последующей лучевой терапией и проведением радикальной операции, характеризующийся тем, что локальную радиомодификацию осуществляют путем эндоваскулярной перфузии ее ткани 5%-ным раствором метронидазола через верхнюю ректальную артерию при верхнеампулярном раке
10 прямой кишки, верхнюю ректальную и одну из внутренних подвздошных артерий при средне- и нижнеампулярном раке прямой кишки с окклюзией указанных сосудов нелизирующимися рентгеноконтрастными эмболами, см. патент RU № 2269341, кл. А61N 5/10, опубл. 2006 02.10. Способ позволяет усилить повреждающий эффект
15 лучевого воздействия на радиорезистентные формы рака.

15 Известен способ лечения рака, путем воздействия на опухоль в предоперационном периоде дистанционного гамма-облучения, перорального приема капецитабина, введения внутриванально в прямую кишку метронидазола в виде композитной смеси метронидазола, альгината натрия и диметилсульфоксида с последующим
20 оперативным вмешательством, при этом больному проводят сеанс дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр на фоне двукратного приема капецитабина, см патент RU, № 2311909, кл А61N 5/10, опубл. 2007.12.10. Изобретение позволяет снизить частоту локорегионарных рецидивов и метастазов и удлиняет безрецидивный период.

25 Недостатком указанных известных способов лечения рака является их недостаточная эффективность, связанная с опасностью возникновения рецидивов и отдаленных метастазов, а также технические трудности, возникающие при обращении с метронидазолом.

Известен способ лечения рака прямой кишки путем воздействия на опухоль в
30 предоперационном периоде дистанционного гамма-облучения, локальной СВЧ-гипертермии и вводимого в кишку метронидазола в виде композитной смеси, преимущественно при следующих соотношениях ингредиентов, мас. %: метронидазол 12-22, альгинат натрия 4-6, диметилсульфоксид 2, вода дистиллированная до 100, при осуществлении способа больному проводят 5-дневный
35 курс сеансов дистанционной гамма-терапии РОД - 5 Гр с введением внутриванально композитной смеси и проведением сеансов локальной СВЧ-гипертермии, см. патент RU, № 2234318, кл. А61N 5/10, опубл. 2004 08 20. Данный способ позволяет эффективного осуществлять комбинированное лечение больных первично-
40 операбельными формами рака прямой кишки, снизить частоту возникновения локорегионарных рецидивов и увеличить среднюю продолжительность жизни и 5-летнюю выживаемость пациентов. Указанный известный объект изобретения - способ принят в качестве прототипа как наиболее близкий по технической сущности и достигаемому результату аналог.

45 Недостатком прототипа и всех перечисленных известных способов лечения рака прямой кишки является невысокая степень радиомодификации тканей опухоли, достигаемая при его реализации, что является следствием использования метронидазола в качестве основного радиомодификатора, обладающего невысокой
50 степенью избирательного накопления в ткани опухоли. Кроме того, способ лечения рака прямой кишки согласно прототипу обладает выраженными побочными явлениями, связанными с органолептическими свойствами, раздражающим действием химического препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и

нейротоксичностью.

Достижимым в предлагаемом способе техническим результатом является:

- увеличение лечебного эффекта,
- подавление роста и метастазирования опухоли вплоть до ее регрессии,
- снижение количества побочных явлений и противопоказаний.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить эффективность лечения и профилактики онкологических заболеваний, расширить область применения способа. В предлагаемом способе максимально сохранены все положительные свойства прототипа, а именно комплексный подход, свойственный, например, комбинированному методу лечения рака прямой кишки.

В основу изобретения положено оригинальное техническое решение использования гиперандрогенемии (состояний устойчивого повышенного содержания андрогенов) в качестве радиомодифицирующего агента, повышающего чувствительность опухоли к ионизирующему излучению, вместо химического соединения, а также контроль и стимулирование гормонального фона пациента в предоперативном периоде. Авторами изобретения установлена уникальная зависимость между склонностью к рецидивированию и метастазированию раковых новообразований и изменениями гормонального фона пациента.

Способ осуществляется следующим образом.

На первой стадии лечения выполняют забор биопсийного материала опухоли и определяют наличие андрогенных и эстрогенных рецепторов. Кроме того, определяют уровень половых гормонов, на основании чего добиваются развития гиперандрогенемии.

На второй стадии лечения создают устойчивое повышенное содержание андрогенов в организме больного путем введения гормональных препаратов. В качестве гормонального препарата используют половые гормоны тестостерон или синэстрол. Тестостерон является основным мужским половым гормоном, который секретируется мужскими половыми железами - яичками, а в небольших количествах - корой надпочечников у обоих полов. Биологическое действие тестостерона наиболее специфично проявляется в тканях-мишенях, где происходит его избирательное накопление, преимущественно к таким тканям относятся клетки органов половой системы. В медицинской практике применяют синтетические препараты тестостерона - пропионат, метилтестостерон Синэстрол, синтетический аналог женских половых гормонов, белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха, практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, трудно - в персиковом масле, по химическому строению отличается от стероидных эстрогенных гормонов, но по биологическим и лечебным свойствам близок к ним. Для ускоренного проникновения препаратов в организм применяют их втирание в кожу. Параллельно препараты вводят внутримышечно. Препараты на данной стадии используют в виде геля, преимущественно в масляных растворах (синэстрол применяют в виде 2% масляного раствора). Препараты таким образом вводят ежедневно по 3-4 мл. Общая доза и продолжительность лечения зависит от изменений в составе крови и длится до достижения устойчивого повышенного содержания гормона. Необходимая и предельная концентрация гормона в крови определяется индивидуально для каждого пациента исходя из параметров его роста, веса и первоначальной концентрации. Препараты хорошо переносятся, быстро усваиваются и желаемый эффект, как правило, достигается за 7-10 сеансов.

Повышенное содержание в организме уровня полового гормона оказывает

эффективное радиомодифицирующее действие на опухолевые клетки. Дополнительно после введения андрогенных или эстрогенных препаратов и до проведения дистанционной гамма-терапии выполняют локальную СВЧ-гипертермию при температуре 42,5-43° в течение 60 минут.

Кроме того, по истечении 6-8 часов после гормонотерапии проводят сеанс дистанционной гамма-терапии РОД-25 Гр или РОД-40 Гр. На основании оценки результатов облучения принимают решение о дальнейшем лечении. В случае необходимости курсы гормонотерапии проводят повторно. Через 24-48 часов после завершения курса предоперационного облучения при необходимости выполняют радикальное оперативное вмешательство, характер и объем которого определяется уровнем локализации опухоли и степенью ее местного распространения.

На завершающей стадии при наличии в предварительно взятом биопсийном материале опухоли эстрогенных рецепторов добиваются достижения в организме больного постоянной андрогенизации, а при наличии в биопсийном материале опухоли андрогенных рецепторов - эстрогенизации. При этом постоянно осуществляют контроль гормонального фона в крови пациента.

Исследование влияния созданной гиперандрогемии на чувствительность опухоли к дистанционной гамма-терапии с предшествующим сеансом локальной СВЧ-гипертермии проводилось на лабораторных животных с привитой солидной карциномой Эрлиха линии ELD. Животные - мыши линии BALB/C, самцы весом 20-22 г. Клетки карциномы Эрлиха линии ELD привили мышам в мышцу голени за 7 дней до облучения. За день до облучения животным введены тестостерон (Тестостерон пропионат 5%) или синэстрол (Синэстрол, раствор в масле 0,1%). Локальную СВЧ-гипертермию проводили путем прогрева конечности с растущей опухолью при температуре 43°С в течение 60 минут. В день облучения диаметр голени с растущей опухолью варьировался в пределах 7-9 мм (диаметр голени мышей без привитой опухоли составляет в середине примерно 4 мм). Каждая экспериментальная группа состояла из 6-8 животных. Облучение происходило на кобальтовой гамма-установке АГАТ-Р, снабженной дополнительным устройством для увеличения перепада мощности дозы между облучаемой опухолью и экранируемым телом животного. Доза облучения равнялась 5 Гр.

Животные с привитыми опухолями в день облучения были разделены на следующие группы

- контрольная группа, никаких воздействий;
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли;
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией (ГТ) (Обл + ГТ);
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата тестостерона (Тестостерон + Обл);
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией (ГТ) на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата тестостерона (Тестостерон + Обл + ГТ);
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата синэстрола (Синэстрол + Обл);
- дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр (Обл) опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией (ГТ) на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата синэстрола (Синэстрол + Обл +

ГТ).

Оценку эффекта воздействия проводили путем измерения объема опухоли, т.е. максимальных размеров опухоли в трех перпендикулярных направлениях.

Полученные числа перемножали. Данные, полученные в день облучения, рассматривали как исходный объем (V_0) новообразований, а данные в остальные дни измерений обозначали как (V_t). Динамику регрессии и рецидивирования опухоли отражает соотношение V_t и V_0 . Определение величины V_t производили трижды в неделю в течение двадцати шести дней после воздействия. Результаты динамики изменения объема опухолей у контрольной группы животных, а также животных, опухоли которых были подвергнуты дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр (Обл) в комбинации с локальной СВЧ-гипертермией (ГТ), а также действия этих агентов на фоне введения тестостерона (Т) или синэстрола (С) приведены в Таблице 1.

На чертеже результаты Таблицы 1 представлены в графическом виде, при этом: гладкая кривая отображает динамику изменения объема опухолей у контрольной группы животных; кривая, отмеченная черными квадратами, - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр (Обл); кривая, отмеченная белыми квадратами, - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией (Обл + ГТ); кривая, отмеченная знаками плюс (+), - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата тестостерона (Тестостерон+Обл); кривая, отмеченная черными ромбами, - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией (ГТ) на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата тестостерона (Тестостерон + Обл + ГТ); кривая, отмеченная крестиками, - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата синэстрола (Синэстрол + Обл); кривая, отмеченная черными треугольниками, - группа животных, подвергнутых дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией на фоне введения радиомодифицирующего гормонального препарата синэстрола (Синэстрол + Обл + ГТ).

В таблице 2 представлены результаты замеров времени (в сутках) дорастания до исходного объема опухолей всех групп, а также время удвоения объема опухолей.

Из представленных в таблицах 1, 2 и на графиках (см. чертеж) материалов видно, что дистанционная гамма-терапия РОД-5 Гр приводит к значительному торможению роста опухоли, а при воздействии локальной СВЧ-гипертермии этот эффект несколько усиливается. Оба гормональных препарата и тестостерон, и синэстрол увеличивают глубину регрессии опухолей как после дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр, так и после дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией. Глубина регрессии является наиболее выраженной на шестой день после дистанционной гамма-терапии, причем тестостерон увеличивает глубину регрессии сильнее, чем синэстрол. Эффект модификации поражения опухолей гормональными препаратами в представленных экспериментах выражен вполне определенно. При этом модифицирующий эффект тестостерона и синэстрола примерно одинаков для дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр и для дистанционной гамма-терапии РОД-5 Гр опухоли в комбинации с предшествующей локальной СВЧ-гипертермией, из чего следует, что усиление эффекта гормональными

препаратами происходит в основном за счет модификации действия лучевого компонента.

Пример 1

Больной 3. Возраст 60 лет. Диагноз - рак прямой кишки IV ст., наличие отдаленных метастазов. Результаты оценки гормонального статуса: Тестостерон 5,4 нмоль/л (норма 7,0-30 нмоль/л).

Больному проведено лечение заявленным способом.

Выполнили забор биопсийного материала опухоли. Исследование материала выявило наличие эстрогенных рецепторов. На основании выявленного уровня тестостерона выполнили введение гормональных препаратов в организм больного, что позволило добиться развития гиперандрогенемии. На фоне развившейся гиперандрогенемии осуществили воздействие на опухоль путем проведения дистанционной гамма-терапии РОД-25 Гр. Вследствие того, что во взятом биопсийном материале были выявлены эстрогенные рецепторы, после воздействия провели мероприятия, позволившие добиться достижения в организме больного постоянной андрогенизации.

В результате проведенного лечения отмечена регрессия опухоли, что позволило выполнить пациенту радикальное хирургическое лечение (брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки).

Больной находился под наблюдением в течение 2 лет. За этот период рецидивирования и метастазирования выявлено не было.

В настоящее время у нас получены результаты 2-летнего наблюдения за 12 пациентами (с рецепторсодержащими опухолями), у которых был применен предлагаемый способ. У всех больных за этот период не было отмечено рецидивирования и метастазирования.

Таблица 1

	Дни после облучения								
	0	2	3	6	9	12	16	22	26
Контрольная группа	1,00	1,72	2,32	3,80	5,04	5,99	8,75	14,29	
Облучение (Обл)	1,00	1,65	1,28	0,72	0,99	1,52	2,25	4,54	6,93
Обл + ГТ	1,00	0,86	0,67	0,50	0,65	0,96	1,50	3,14	5,30
Тестостерон + Обл	1,00	0,81	0,67	0,47	0,57	0,87	1,38	3,16	5,02
Тестостерон + Обл + ГТ	1,00	0,53	0,44	0,37	0,41	0,60	1,05	2,42	4,35
Синэстрол + Обл	1,00	1,18	1,02	0,63	0,82	1,26	1,82	3,71	6,00
Синэстрол + Обл + ГТ	1,00	0,68	0,54	0,41	0,49	0,76	1,25	2,72	5,30

Таблица 2

	Время дорастания до исходного объема опухолей после воздействия, сутки	Время удвоения объема опухолей после воздействий, сутки
Контрольная группа	0	2,5
Облучение (Обл)	9	15
Обл + ГТ	12	19
Тестостерон + Обл	13	19
Тестостерон + Обл + ГТ	16	21
Синэстрол + Обл	10	17
Синэстрол + Обл + ГТ	14	20

Формула изобретения

1. Способ лечения и профилактики рецидивирования и метастазирования опухолей, содержащих рецепторы половых гормонов, путем воздействия на опухоль дистанционной гамма-терапии, отличающийся тем, что предварительно осуществляют забор биопсийного материала опухоли и определяют наличие андрогенных и эстрогенных рецепторов, затем определяют уровень половых гормонов, на основании чего добиваются развития гиперандрогении путем введения в организм гормонального препарата, после чего осуществляют на фоне гиперандрогенемии воздействие на опухоль путем проведения дистанционной гамма-терапии РОД-25 Гр или РОД-40 Гр, далее при наличии в предварительно взятом биопсийном материале опухоли эстрогенных рецепторов добиваются достижения в организме больного

постоянной андрогенизации, а при наличии в биопсийном материале опухоли андрогенных рецепторов - эстрогенизации.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно через 24-48 ч после проведения дистанционной гамма-терапии выполняют радикальное оперативное вмешательство.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно после введения андрогенных или эстрогенных препаратов и до проведения дистанционной гамма-терапии выполняют локальную СВЧ-гипертермию при температуре 42,5-43° в течение 60 мин.

15

20

25

30

35

40

45

50

Vt

