ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **BY** (11) **9177**
(13) **C1**
(46) **2007.04.30**
(51)[7] **A 61K 38/20, A 61P 35/00**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(21) Номер заявки: a 20010369
(22) 2001.04.18
(43) 2002.12.30
(71) Заявитель: Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова" (BY)
(72) Автор: Красный Сергей Анатольевич (BY)
(73) Патентообладатель: Государственное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова" (BY)
(56) HERR H.W. Seminars in Surgical Oncology, 1989, v. 5, No 4, p. 266-271.
RU 2068709 C1, 1996.

(57)
Способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря, включающий проведение полихимиотерапии по схеме M-VAC, **отличающийся** тем, что дополнительно на 8-12 дни больному ежедневно внутрипузырно вводят ронколейкин, разведенный в 20 мл физиологического раствора, в дозе 1 млн. ЕД два раза в сутки с экспозицией 3 часа и интервалом между введениями 3 часа.

Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, а именно к лечению инвазивного рака мочевого пузыря.

Известен способ лечения инвазивного рака мочевого пузыря путем применения лучевой терапии на область мочевого пузыря по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 60 Гр [1].

Недостатками этого способа является его низкая эффективность при резистентных к лучевой терапии опухолях мочевого пузыря, отсутствие эффекта при распространенных формах заболевания и частые побочные эффекты в виде постлучевых ректитов и циститов вплоть до сморщивания мочевого пузыря [2]. Кроме того, лучевая терапия не оказывает влияния на микрометастазы опухоли, которые при инвазивном раке мочевого пузыря отмечаются в 25 % случаев.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому изобретению является способ лечения рака мочевого пузыря, включающий применение системной полихимиотерапии [3]. Наиболее эффективной при раке мочевого пузыря является схема M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин) [4, 6]. Препараты вводят в определенной последовательности. В первый, 15-й и 22-й дни внутривенно вводят метотрексат в дозе 30 мг/м^2. Во второй, 15-й и 22-й дни внутривенно вводят винбластин в дозе 3 мг/м^2. Во второй день - адриамицин в дозе 30 мг/м^2 и цисплатин в дозе 70 мг/м^2 также внутривенно. Описанная системная полихимиотерапия существенно снижает биологическую активность и жизнеспособность клеток опухоли мочевого пузыря, оказывает влияние на уже циркулирующие в крови злокачественные клетки, а также на отдаленные метастазы. Кро-

BY 9177 C1 2007.04.30

ме того, системная полихимиотерапия увеличивает безрецидивный период, что особенно важно при местно-распространенном раке мочевого пузыря.

Данный способ принят нами за прототип.

Однако и прототип обладает рядом недостатков. Внутривенная полихимиотерапия по схеме M-VAC очень токсична [4]. Побочные эффекты (гематологические, прежде всего) отмечаются практически у всех пациентов, у 50-60 % требуют стационарного лечения, а иногда носят необратимый характер [5]. Из-за выраженной токсичности 30-35 % больных не удается провести полихимиотерапию в полном объеме [6]. Учитывая, что инвазивный рак мочевого пузыря часто осложняется хронической почечно-печеночной недостаточностью, показания к применению полихимиотерапии по схеме M-VAC еще более суживаются. Эффекта обычно удается добиться лишь после проведения 3-4 циклов лечения, а это далеко не всегда удается из-за выраженной токсичности схемы M-VAC. У ряда пациентов опухоли оказываются устойчивыми к проводимой полихимиотерапии, эффективность данной схемы составляет 50 %.

Задача - повышение эффективности полихимиотерапии по схеме M-VAC при инвазивном раке мочевого пузыря за счет повышения противоопухолевого эффекта и усиления иммунной защиты организма, что позволит выполнить радикальную органосберегающую операцию у значительной части больных.

Поставленная задача достигается применением внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином (рекомбинантный интерлейкин - 2 человека) в ходе курса полихимиотерапии.

Способ осуществляют следующим образом.

В первый, 15-й и 22-й дни внутривенно вводят метотрексат в дозе 30 мг/м^2. Перед введением метотрексата осуществляют внутривенную гипергидротацию и ощелачивание (вводится около 2000 мл жидкости и гидрокарбоната натрия), причем метотрексат не вводят до тех пор, пока pH мочи не станет равным 7,0 и выше. Во второй, 15-й и 22-й дни внутривенно вводят винбластин в дозе 3 мг/м^2 в 200 мл изотонического раствора в виде 1-часовой инфузии. Во второй день - адриамицин в дозе 30 мг/м^2 в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия в виде 1,5-часовой инфузии и цисплатина в дозе 70 мг/м^2 также внутривенно в виде 6-часовой инфузии на 5 % растворе глюкозы или изотоническом растворе хлорида натрия. Цисплатин начинают вводить при достижении диуреза 100-150 мл в час. Для форсирования диуреза используют маннитол (30 г маннитола в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия).

Ронколейкин вводят в мочевой пузырь на 20 мл физиологического раствора в дозе 1 млн. ЕД два раза в сутки. Время экспозиции после каждого введения - 3 часа. Второе введение производят через 3 часа после первого. Таким образом, общее время экспозиции ронколейкина - 6 часов. Количество инстилляций на курс одному больному составляет 10. Введение препарата проводят 5 дней подряд (с 8 по 12 день курса полихимиотерапии).

Курсы полихимиотерапии проводят с интервалом 3-4 недели до достижения эффекта, позволяющего выполнить радикальную органосохраняющую операцию. При отсутствии эффекта выполняется радикальная цистэктомия.

Основным отличительным признаком заявляемого способа лечения является применение внутрипузырной иммунотерапии ронколейкином в ходе курса полихимиотерапии по схеме M-VAC при инвазивном раке мочевого пузыря.

Предложенный способ подтверждается следующими наблюдениями.

Больной П., 1963 г.р., амбулаторная карта № 3044/99, поступил в онкоурологическое отделение НИИО и МР 1.08.99 г. с жалобами на умеренную примесь крови в моче, затрудненное мочеиспускание. Из анамнеза известно, что впервые макрогематурия у больного отмечалась в феврале 1998 года. При обследовании установлен диагноз: рак мочевого пузыря $T_{4am}N_0M_0G_2$. Стадия IV. При ультразвуковом и рентгенологическом исследовании весь мочевой пузырь поражен опухолями до 6 см в диаметре с врастанием в предстательную железу. 6.08.99 г. произведена операция: диагностическая трансуретраль-

ная резекция мочевого пузыря, при которой удалена часть опухоли, врастающая в предстательную железу с целью нормализации мочеиспускания. Опухоли на остальных стенках мочевого пузыря оставлены из-за невозможности их радикального удаления. Гистологическое заключение № 61583-612 от 11.08.99 г.: умереннодифференцированный переходно-клеточный рак. С 24.08.99 г. по 15.09.99 г. больному проведен курс полихимиотерапии с внутрипузырной иммунотерапией по указанной выше схеме (метотрексат 180 мг, адриамицин 50 мг, винбластин 12 мг, цисплатин 150 мг, ронколейкин 10 млн. ЕД). В ходе полихимиотерапии у больного была умеренная лейкопения 9.09.99 г. - $2,5\times10^9$/л, однако 13.09. количество лейкоцитов уже составляло $4,3\times10^9$/л, других токсических проявлений не отмечено. После первого курса терапии опухоли уменьшились на 50 %. С 12.10. по 2.11.99 г. проведен второй курс полихимиотерапии с внутрипузырной иммунотерапией в указанных выше дозах. Отмечена алопеция 3-й степени, других побочных явлений не было. При контрольном обследовании эффект от проведенного лечения - частичная регрессия опухоли (уменьшение более, чем на 50 %). 25.09.99 г. произведена радикальная ТУР мочевого пузыря, в ходе которой удалены остатки опухолей общей площадью 3,0×1,2 см. Гистологическое заключение № 833464-513 от 30.11.99 г.: умереннодифференцированный переходно-клеточный рак. Больной наблюдается 14 месяцев: метастазов и рецидивов опухоли не выявлено.

Больной Л., 1937 г.р., история болезни № 11328/99, поступил в НИИО и МР 15.11.99 г. с жалобами на выделение крови с мочой в течение 6 месяцев. При обследовании установлен диагноз: рак мочевого пузыря $T_{2m}N_0M_0G_2$. Стадия II. При цистоскопии, ультразвуковом и рентгенологическом исследовании на задней и правой боковой стенках мочевого пузыря определяется 5 ворсинчатых опухолей на широком основании, максимальный диаметр 5,0 см. 22.11.99 г. произведена цистоскопия с биопсией. Гистологическое заключение № 8571: переходно-клеточный рак G1. 23.11.99 г. произведена лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия. Гистологическое заключение № 82832-37: лимфоузлы без опухолевого роста. С 30.11.99 г. по 22.12.99 г. больному проведен курс полихимиотерапии на фоне внутрипузырной иммунотерапии по указанной выше схеме (метотрексат 120 мг, адриамицин 40 мг, винбластин 15 мг, цисплатин 80 мг, ронколейкин 10 млн. ЕД). В ходе полихимиотерапии у больного 16.12.99 г. отмечена лейкопения $3,7\times10^9$/л. Других побочных эффектов не отмечено. 01.02.2000 г. больному произведена трансуретральная резекция мочевого пузыря: удалены остаточные опухоли на правой боковой и задней стенках мочевого пузыря. Эффект от полихимиотерапии > 50 %. Гистологическое заключение № 21002-52 от 04.02.2000 г.: переходно-клеточный рак G2. Больной наблюдается в течение 11 месяцев: метастазов и местных рецидивов опухоли не выявлено.

Всего по предложенному методу терапии пролечено 6 больных. После первого курса у 1 (16,7 %) больного отмечена полная регрессия опухоли, у 5 (83,3 %) - частичная регрессия. У всех пациентов выполнены радикальные органосохраняющие операции (ТУР), причем у 2 (32,3 %) после 1-го и у 4 (67,7 %) после 2-го курса терапии. В ходе проведения лечения умеренная лейкопения отмечалась у 2 (32,3 %) больных, других гематологических побочных эффектов не отмечено.

Результаты лечения сравнивались со стандартной схемой полихимиотерапии M-VAC. В НИИ онкологии в 1992-97 гг. по данной схеме пролечено 64 пациента. После первого курса терапии положительный эффект зарегистрирован только у 12 (18,75 %) больных, всего в ходе лечения полные и частичные регрессии опухоли получены у 35 (54,7 %) пациентов, что позволило 33 (51,6 %) больным выполнить радикальную органосберегающую операцию. При этом в ходе проведения лечения гематологические токсические эффекты наблюдались у 59 (92,2 %) больных.

Использование предлагаемого изобретения позволяет увеличить эффективность полихимиотерапии по схеме M-VAC при инвазивном раке мочевого пузыря за счет повышения

противоопухолевого эффекта и усиления иммунной защиты организма больного. Проведение подобного лечения позволяет у значительной части больных провести радикальную органосберегающую операцию и сохранить удовлетворительно функционирующий мочевой пузырь.

Источники информации:

1. Parsons J.T., Million R.R. Role of planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-Ñ (Ò3) bladder carcinoma in the 1980s. // Semin. Surg. Oncol. - 1989. - 5, No 4. - P. 255-265.

2. Villa S., Fernandez B.F., Pera J., Cambray M., Ballester R., Petriz L. et al. Enteritis aguda por radiacion // Oncologia - 1990. - 13, No 3. - P. 28.

3. Herr H.W. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer // Surg. Oncol. - 1989. - 5, No 4. - P. 266-271 - прототип.

4. Tannock I., Gospodarowisz M., Connolly J., Jewett M. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: The Princess Margaret Hospital experience // J. Urol. - 1989. - 142, No 2. - P. 289-292.

5. Miller R.J., Bahnson R.R., Banner B., Ernstoff M.S., O'Donnell W.F. Neodjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder // Cancer - 1990. - 65, No 2. - P. 207-210.

6. Connor J.P., Rapoport F., Olsson C.A., Sawczuk I.S., Benson M.C. Longterm follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (Ì-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder cause for concern / Urology - 1989. - 34, No 6. - P. 353-356.

Национальный центр интеллектуальной собственности.
220034, г. Минск, ул. Козлова, 20.