



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117098** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61N 5/00**  
**A61K 31/00**  
**A61P 5/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 00851</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Васько Андрій Романович (UA),</b> <b>Вінник Юрій Олексійович (UA),</b> <b>Гаргін Віталій Віталійович (UA),</b> <b>Горбенко Костянтин Володимирович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.01.2017</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.06.2017</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.06.2017, Бюл.№ 11</b>	

**(54) СПОСІБ ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ****(57) Реферат:**

Спосіб хіміопроменевого лікування місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози на передопераційному етапі включає призначення променевої терапії та хіміотерапії. На тлі процедури опромінення осередку пухлинного процесу та зон регіонарного метастазування хворому один раз на тиждень в перший день опромінення внутрішньовенно крапельно вводять доцетаксел в разовій дозі 20 мг/м в 100 мл фізіологічного розчину, курсовою дозою 80 мг/м. Опромінення патологічного осередку виконують дробними фракціями по 2 Гр в перебігу 5 днів на тиждень, курсом 20 днів, з сумарною осередковою дозою 40 Гр, з наступним виконанням хірургічних заходів.

**UA 117098 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології та ендокринології, і може бути використана для хіміопроменевого лікування хворих на місцевопоширений низькодиференційований рак щитоподібної залози на передопераційному етапі.

Низькодиференційований рак щитоподібної залози (НДРЩЗ) - це злоякісне новоутворення фолікулярно-клітинного походження з обмеженими ознаками структурного і функціонального диференціювання, яке і морфологічно, і клінічно займає проміжну позицію між високкодиференційованим і недиференційованим (анapластичним) раком. Частота НДРЩЗ за даними різних авторів коливається між 4-10 % від усіх злоякісних пухлин щитоподібної залози, однак прогноз НДРЩЗ значно гірше, що обумовлює підвищену увагу фахівців до проблеми удосконалення його діагностики і вибору тактики лікування. Цьому раку притаманний агресивний тип розвитку, часто зустрічаються як місцевопоширені форми, так і віддалені метастази, рецидиви. Виживаність хворих з цієї патологією за даними різних авторів коливається між 60-70 % в 5-ти річний період, 34-67 % в 10-ти річний і 0 % в 15-річний. Безрецидивний період не перевищує 2 років.

Якщо пухлина вважається неоперабельною, то пацієнти отримують або паліативне хіміопроменеве лікування, або симптоматичну терапію, в інших випадках виконують неадекватні хірургічні втручання і різні методи променевої терапії, з незадовільними результатами (3-річна виживаність - до 40 %, рецидив захворювання - більше, ніж у 80 % хворих).

У випадках місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози (МПНДРЩЗ) особливу роль набуває променева терапія та неоад'ювантна хіміотерапія, що фактично залишається єдиною можливістю для здійснення наступного радикального лікування пухлинного процесу і створення алгоритму післяопераційного ведення хворих з даною патологією [The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data / R. Wienhold, M. Scholz, J.R. Adler et al. // Dtsch Arztebl Int.-2013. - Vol. 110 (49). - P. 827-834; Грабовой А.Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио/лучевую терапию / А.Н. Грабовой, Т.О. Тарасова, М.В. Кошубарова // Клиническая онкология.-2012 - № 6 (2). - С. 138-143; Эпштейн Е.В. Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть I: основные типы новообразований / Е.В. Эпштейн, С.И. Матящук // Ліки України. - 2004. - № 10].

Даний спосіб хіміопроменевого лікування місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів хіміопроменевого лікування МПНДРЩЗ шляхом підвищення його ефективності.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі хіміопроменевого лікування місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози на передопераційному етапі, який включає призначення променевої терапії та хіміотерапії, згідно з корисною моделлю, на тлі процедури опромінення осередку пухлинного процесу та зон регіонарного метастазування хворому один раз на тиждень в перший день опромінення внутрішньовенно крапельно вводять доцетаксел в разовій дозі 20 мг/м<sup>2</sup> в 100 мл фізіологічного розчину, курсовою дозою 80 мг/м<sup>2</sup>, опромінення патологічного осередку виконують дробними фракціями по 2 Гр в перебігу 5 днів на тиждень, курсом 20 днів, з сумарною осередковою дозою 40 Гр, з наступним виконанням хірургічних заходів.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів хіміопроменевого лікування МПНДРЩЗ шляхом підвищення його ефективності, обумовлений синергізмом заходів, які заявляються, їх кількісними значеннями та умовами, при яких вони можуть бути виконані. Суть розробленого способу лікування полягає в тому, що лікування місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози виконують за допомогою неоад'ювантної хіміопроменевої терапії з використанням в якості модифікатора променевої терапії доцетакселу. Доцетаксел - напівсинтетичний протипухлинний препарат, який має виборчий вплив на пухлинні клітини, сповільнюючи їх розподіл в фазі G2-M, що є сприятливим моментом для посилення пошкоджуючого впливу іонізуючого випромінювання. Використовувати доцетаксел запропоновано в мінімізованій дозі до 20 мг/м<sup>2</sup>, що дозволяє виключити токсичні реакції і зберегти ефект індукції радіочутливості.

Спосіб виконують наступним чином: Хворому на МПНДРЩЗ на тлі процедури опромінення осередку пухлинного процесу та зон регіонарного метастазування один раз на тиждень в перший день опромінення внутрішньовенно крапельно вводять доцетаксел в разовій дозі 20 мг/м<sup>2</sup> в 100 мл фізіологічного розчину, курсовою дозою 80 мг/м<sup>2</sup>. Опромінення патологічного

осередку виконують дробними фракціями по 2 Гр в перебігу 5 днів на тиждень, курсом 20 днів, з сумарною осередковою дозою 40 Гр, з наступним виконанням хірургічних заходів.

Ефективність способу, який заявляється, доведена клінічними дослідженнями.

В групі хворих (38 пацієнтів) з місцевопоширеним низько і недиференційованим раком щитоподібної залози неoad'ювантна хіміотерапія перед хірургічним лікуванням була застосована у 20 хворих (основна група), іншим 18 пацієнтам першим етапом було проведено хірургічне лікування.

Враховуючи той факт, що НДРЩЗ є агресивним і розповсюджується за межі щитоподібної залози, з інвазією м'язів, трахеї, стравоходу, судин, нервів, особливу роль набуває неoad'ювантна хіміопроменева терапія у комбінованому лікуванні, що є фактично єдиною можливістю стабілізації пухлинного процесу.

Як правило, медикаментозне лікування застосовується у випадках нерезектабельної злоякісної пухлини, резистентності її до радіоактивного йоду, а також при неефективності дистанційної променевої терапії. Задачею дослідження була оцінка ефективності можливостей неoad'ювантно хіміопроменевої терапії у пацієнтів з раком щитоподібної залози низької диференціації пухлини (низькодиференційований рак щитоподібної залози) та недиференційованим раком щитоподібної залози (анapластичний рак щитоподібної залози).

Спосіб, який заявляється, полягає у радіомодифікації пухлини щитоподібної залози на основі поєднаного використання субтерапевтичної дози доцетакселу з традиційним режимом фракціонування опромінення.

Всім хворим основної групи застосовувалась неoad'ювантна променева терапія (ПТ) з радіомодифікацією за розробленою схемою.

Спосіб лікування включав поєднане використання субтерапевтичної дози внутрішньовенної інфузії (один раз на тиждень, в перший день опромінення, до курсової дози 80 мг/м) доцетакселу у разовій дозі 20 мг/м в 100 мл фізіологічного розчину з традиційним режимом опромінення дробними фракціями по 2 Гр протягом 20 днів (5 днів у тиждень, до сумарної осередкової дози 40 Гр).

Хворим основної групи виконували неoad'ювантну ПТ з радіомодифікацією на I етапі лікування із застосуванням доцетакселу 1 раз на тиждень. Курсова доза препарату складала 80 мг/м<sup>2</sup>. ПТ на осередок і зони регіонарного метастазування виконували всім хворим основної групи з переднього поля, що включає ділянку щитоподібної залози, лімфатичні вузли шиї і передньоверхнього середостіння. Лікування починали у 1 день опромінення шляхом внутрішньовенної інфузії 20 мг/м доцетакселу. На тлі дистанційної ПТ виконували введення препарату у день опромінення.

Наявні ускладнення було оцінено як променеві реакції 0-1 ступенів, що піддавались регресії при незначній корекції стандартними способами симптоматичної медикаментозної терапії. Слід зазначити, що променеві реакції у вигляді еритеми починали з'являтися при сумарній дозі 26-28 Гр і посилювались зі збільшення сумарної дози опромінення.

Пізнні променеві ушкодження нормальних тканин відзначено у 17 (44,7 %) хворих.

Протягом всього терміну лікування всім хворим здійснювався контроль клінічного аналізу крові та біохімічних показників: загальний білок, білірубін, АлТ, АсТ, креатинін, сечовина.

Також було вивчено показники периферичної крові у всіх 20 хворих на НДРЩЗ, що піддавались одночасному хіміопроменевому лікуванню. Всім цим хворим з самого початку хіміопроменевого лікування з метою попередження розвитку лейкопенії вводили вітаміни, призначали засоби, що стимулюють лейкопоез - лейкоген, батілол та ін.

Спостереження показали, що при такому комплексному лікуванні різко виражених змін з боку крові не відзначалося і планований курс лікування без перерв вдалося завершити всім пацієнтам.

Показники еритропоезу практично не змінювалися протягом усього курсу хіміопроменевого лікування.

Таким чином, оцінюючи стан кровотворної системи в процесі хіміопроменевого лікування хворих на НДРЩЗ, можна зробити висновок, що цей вид терапії викликає нерізде пригнічення в системі лейкопоезу. Однак хворим на низькодиференційований і анапластичний рак щитоподібної залози, що проходили хіміопроменеве лікування, потрібна вітамінотерапія, засоби, що стимулюють лейкопоез, які повинні застосовуватися, не чекаючи появи лейкопенії, що надає можливість проведення всього курсу хіміопроменевого лікування без перерв.

Токсична дія препарату (за показниками лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів) I-II ступеня.

Наступним етапом було хірургічне лікування. Хворим групи порівняння (18 пацієнтів) виконувалось хірургічне лікування без проведення неoad'ювантно ПТ з радіомодифікацією.

Аналіз даних, наведених в таблиці 1, свідчить про те, що комбінація променевої терапії з використанням доцетакселу в толерантній дозі є більш ефективною схемою лікування НДРЩЗ з морфологічними ознаками низької диференціації на доопераційному етапі.

- У всіх пацієнтів основної групи в перебігу застосування неoad'ювантної хіміопроменевої терапії за запропонованою схемою було простежено виразний симптоматичний ефект, який виявлявся у зменшенні набряку, болю, кашлю, дихальної недостатності, поліпшенні загального самопочуття.

Таблиця 1

Результати лікування МПНДРЩЗ  
комбінацією променевої терапії із застосуванням доцетакселу

Показники	Променева терапія + доцетаксел (n=20)
Регресія пухлини більше 50 % первинного утвору (% хворих)	80 % (n=16)
Регресія лімфовузлів 100 % (%хворих)	60 % (n=12)
Кількість випадків метастазування в лімфовузли (%)	27
Індекс апоптозу (умов.один.)	10,5
Мітотичний індекс пухлини (%)	5,2±0,98
Патологічні мітози (%)	62,31±2,89
Ступінь дистрофії (умов.один.)	1,01±0,24
Стромальні клітинні реакції (умов.один.)	1,40±0,31

- Об'єктивний ефект, що виражався в зменшенні розмірів первинної пухлини, лімфатичних вузлів спостерігався у 16 (80 %) хворих, що було підтверджено УЗД в динаміці і дозволило виконати радикальне хірургічне лікування за обсягом екстрафасціальної тиреоїдектомії і функціональної лімфадисекції без технічних ускладнень (гіпопаратиреоз і пошкодження поворотного нерву). При цьому, використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії не призвело до збільшення кількості післяопераційних ускладнень у порівнянні з традиційним методом лікування.

- Проведена неoad'ювантна хіміопроменева терапія дозволила виконати 20 пацієнтам з низькодиференційованим раком щитоподібної залози хірургічне лікування обсягом екстрафасціальної тиреоїдектомії і функціональної лімфадисекції в 13 випадках (65 %), субтотальної резекції ЩЗ і функціональної лімфадисекції - 2 (%), циторедуктивну резекцію - 4 (14,3 %). На початку дослідження у 3 пацієнтів з клінічними ознаками дихальної недостатності 2-3 ступеня для відновлення прохідності дихальних шляхів було зроблено трахеостомію, а згодом, після проведення хіміопроменевого лікування, їм вдалось виконати субтотальну тиреоїдектомію В 2 - хворих виконано циторедуктивну резекцію щитоподібної залози.

- У таблиці 2 наведені порівняльні дані виконаних хірургічних операцій у пацієнтів з раком щитоподібної залози обох груп.

Таблиця 2

## Хірургічні операції у пацієнтів з МПНДРЩЗ за групами

Хірургічні операції	Основна група, n=20		Група порівняння, n=18	
	абс.	%	абс.	%
Трахеостомія	3	15	4	22,2
Субтотальна резекція ЩЗ + функціональна лімфадисекція	2	10	8	44,5
Екстрафасціальна тиреоїдектомія + функціональна лімфадисекція	13	65	2	11,1
Резекція циторедуктивна	2	10	4	22,2
Всього операцій	20	100	18	100

- Таким чином, розроблений спосіб неoad'ювантного лікування хворих на МПНДРЩЗ дозволяє збільшити частоту радикальності оперативних втручань з 11,1 % у пацієнтів групи порівняння до 65 % у пацієнтів основної групи та тим самим покращити прогноз виживаності для цих хворих.

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб хіміопроменевого лікування місцевопоширеного низькодиференційованого раку щитоподібної залози на передопераційному етапі, який включає призначення променевої терапії та хіміотерапії, який **відрізняється** тим, що на тлі процедури опромінення осередку пухлинного процесу та зон регіонарного метастазування хворому один раз на тиждень в перший день опромінення внутрішньовенно крапельно вводять доцетаксел в разовій дозі 20 мг/м в 100 мл фізіологічного розчину, курсовою дозою 80 мг/м, опромінення патологічного осередку 10 виконують дробними фракціями по 2 Гр в перебігу 5 днів на тиждень, курсом 20 днів, з сумарною осередковою дозою 40 Гр, з наступним виконанням хірургічних заходів.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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

---

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