



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52343

(13) A

(51) G A61N5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

1

2

(21) 2002042939

(22) 11 04 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р

(72) Воробйова Люся Іванівна, Вінницька Алла Борисівна, Іванкова Валентина Степанівна, Турчак Олександр Володимирович, Свинцький Валентин Станіславович, Хруленко Тетяна Валерівна

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб неоад'ювантної терапії раку шийки матки, що включає дистанційну променеву терапію з застосуванням цитостатичного препарату 5-фторурацилу як радіомодифікатора, який відрізняється тим, що внутрішньовенне введення 250мг 5-фторурацилу проводиться безпосередньо перед кожним сеансом дистанційної променевої терапії, причому разова доза 2,0 Грея

Заявка належить до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використана у комбінованому та променевому лікуванні раку шийки матки (РШМ)

До недавнього часу хворі на місцеворозповсюджені форми РШМ в абсолютній більшості підлягали лише паліативному променевому, рідше хіміопроменевому або симптоматичному лікуванню. Показники п'ятирічного виживання не перебільшували 25-35% (1)

Сучасний рівень онкології, променевої терапії та радіобіології дозволяє по-новому підійти до рішення цієї проблеми, значно розширити контингент хворих, що підлягають радикальному лікуванню та покращити результати лікування

Оскільки при розповсюдженні пухлини за межі шийки матки із збільшенням обсягу новоутвору ефективність променевої терапії значно знижується, актуальним є пошук засобів, що мають підвищити пошкоджуючий ефект від опромінення. Одним з перспективних у цьому плані напрямків є хіміопроменеве лікування, що включає нетрадиційні режими фракціонування дози іонізуючого випромінювання та лікарські препарати з метою радіомодифікації

Існують розробки використання різних хіміотерапевтичних препаратів як радіосенсибілізаторів в експериментальних та клінічних умовах. Незважаючи на велику кількість *in vivo* та *in vitro* досліджень, питання про механізм радіосенсибілізуючої дії 5-фторурацилу (5-ФУ) до теперішнього часу залишається відкритим. Вважається, що 5-ФУ переважно діє в найбільш резистентній S-фазі митотичного циклу та призводить до співдружного переходу більшості клітин пухлини в наступну фазу, що підвищує радіочутливість пух-

лини. В основу використання 5-ФУ як цитостатика було покладено спостереження про значно більше поглинання урацилу пухлинними клітинами, ніж нормальними. Протипухлинний ефект чинить один з метаболітів 5-ФУ - нуклеотид 5-фтордіоксиуридилат, він гальмує фермент тимідалатсинтетази, і таким чином пригнічує синтез ДНК, оскільки перешкоджає утворенню тіокситимідину трифосфата одного з її попередників. Крім того, в процесі трансформації 5-ФУ утворюється активний нуклеотид фторуридин трифосфат, який надходить до РНК і перешкоджає її функціонуванню (2)

При вивченні фармакокінетики 5-ФУ після болюсної ін'єкції в дозі 15мг/кг виявлено, що концентрація 5-ФУ і його метаболітів була значно вища в пухлині, ніж в оточуючих тканинах (3)

Прототипом поданої заявки є робота Демидової Л В з співавторами (Демидова Л В, Бойко А В, Борисов В І і др. Современные возможности лечения местнораспространенных форм рака шейки матки //1 съезд онкологов стран СНГ Тез докл - Москва, 1996 - с 454), у якій викладено результати хіміопроменевого лікування 82 хворих на місцево розповсюджений РШМ. Лікування починали з введення 500-750мг 5-ФУ щоденно на протязі 5 днів. Потім після дводенної перерви на тлі введення платини по 30мг з гіпергидратцією на протязі 3 днів починали дистанційне опромінення в режимі динамічного фракціонування дози. В подальшому сполучено променеву терапію продовжувалась за загальноприйнятою методикою. Автори сповіщають про безпосередню клінічну виживаність 62,1% (52/82) хворих

Позитивним у наведеному способі лікування є

(13) A

(11) 52343

(19) UA

можливість посилення протипухлинного ефекту при лікуванні РШМ внаслідок поєднання променевої терапії з радіомодифікуючими препаратами

Недопиками прототипу, на наш погляд, є введення радіомодифікуючих препаратів тільки на протязі 5 днів до початку проведення курсу променевої терапії. Оскільки період напіврозпаду 5-ФУ дуже незначний - декілька годин, то введення 5-ФУ перед основним етапом лікування може розглядатися як сеанс ХТ, що також має радіосенсибілізуючі властивості.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб неoad'ювантної терапії раку шийки матки, який полягає у введенні 5-ФУ безпосередньо перед кожним сеансом опромінення, що забезпечить посилення протипухлинної пошкоджуючої дії променевої терапії.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Дистанційна телегаматерапія на апараті "Рокус" проводиться 5 разів на тиждень разовою дозою 2 Грея. За 30 хвилин до сеансу променевої терапії хворий внутрішньовенно болюсно вводиться 250мг 5-ФУ. Курсова доза неoad'ювантної променевої терапії з радіомодифікатором 5-ФУ становить відповідно 25-30 Грей та 3-4г 5-ФУ.

Після закінчення неoad'ювантної терапії хворий надається перерва у лікуванні на 12-14 днів з метою досягнення циторедуктивного ефекту. Оперативне втручання - операція Вертгейма - проводиться на 16-21 день після останнього сеансу опромінення.

У такий спосіб нами проліковано більше 50 хворих.

Прикладами конкретного виконання способу можуть бути витяги з 2 історій хвороб.

Приклад 1. Хвора Л.Н.Д., 38 р. Історія хвороби 7022 (98).

Діагноз - рак шийки матки 2а стадії (T2aN0M0), клінічна група II, екзофитна пухлина шийки матки 5х6х7см. До операції хворий проведено курс дистанційної телегаматерапії на тлі радіомодифікації 5-ФУ за розробленою методикою.

Щоденно 5 разів на тиждень хворий проводилось опромінення тазу на апараті "Рокус" разовою дозою 2 Грея. За 30 хвилин до сеансу опромінення внутрішньовенно болюсно вводилось 250мг 5-ФУ.

Сумарна доза дистанційної променевої терапії складала 30,8 Грей, сумарна доза 5-ФУ - 4,0г.

При огляді через 2 тижні після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікації відзначено виражений клінічний ефект. Об'єм пухлини зменшився більше, ніж на 50%. Хворий виконано операцію Вертгейма на 16 день. Патопатологічне дослідження №212-24 (98) - плоскоклітинний рак шийки матки з поширеними вогнищами некрозу, крововиливами, глибокою інфільтрацією

підплектої строми, врістає в цервікальний канал. Метастази раку у лімфатичних вузлах не виявлено. ОЖПП склав 15%. У післяопераційному періоді хвора одержала дистанційну телегаматерапію на таз у сумарній дозі 30 Грей.

Приклад 2. Хвора Б.Л.О., 31 р. Історія хвороби 5838 (97). Діагноз - рак шийки матки 1 в стадії (T1bN0M0), клінічна група II, змішана форма пухлини шийки матки. До операції хворий проведено курс дистанційної телегаматерапії на тлі радіомодифікації 5-ФУ за розробленою методикою.

Щоденно 5 разів на тиждень хворий проводилось опромінення тазу на апараті "Рокус" разовою дозою 2 Грея. За 30 хвилин до сеансу опромінення внутрішньовенно болюсно вводилось 250мг 5-ФУ.

Сумарна доза дистанційної променевої терапії складала 26 Грей, сумарна доза 5-ФУ - 3,0г.

При огляді через 2 тижні після закінчення курсу неoad'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікації відзначено виражений клінічний ефект. Об'єм пухлини зменшився більше, ніж на 50%. Хворий виконано операцію Вертгейма на 14 день. Патопатологічне дослідження №17326-36 від 25/12 97 - плоскоклітинний рак шийки матки з глибокою інфільтрацією міометрія. Метастази раку у лімфатичних вузлах не виявлено. Втражений лікувальний патоморфоз пухлини - ОЖПП склав 12%. У післяопераційному періоді хвора одержала дистанційну телегаматерапію на таз у сумарній дозі 30 Грей.

Таким чином, заявлений спосіб дає змогу досягти часткової або повної девіталізації ракової пухлини шийки матки шляхом модифікованого посилення протипухлинної дії променевої терапії, що призводить до покращення результатів лікування.

Джерела інформації

1. Бохман Я.В., Лютра У.В. Рак шейки матки. Кишинев, Штиинца 1991 - с.239.

2. Гарин А.М., Хлебнов А.В., Табарари Д.З. Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии. М. Ультра-мед -1993 -с.38.

3. Fujiwara K, Kohno I, Miyao J, Sekiba K. The effect on cell proliferation and the uptake of anti-cancer drugs into tumor//Hyperthermic Oncology,- 1984 -V 1 -P 405-408.

4. Sardi I, Giaroli A, et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage III B squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management// Int J Gynecol cancer -1996 -V 6 -P 85-93.

5. Демидова Л.В., Бойко А.В., Борисов В.И. и др. Современные возможности лечения местнораспространенных форм рака шейки матки //1 съезд онкологов стран СНГ. Тез докл. - Москва, 1996 -с.454 (прототип).

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71