



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13590 (13) U
(51) МПК (2006)
A61N 5/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u200508541

(22) 05.09.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Горбенко Володимир Миколайович, Дудніченко Олександр Сергійович, Старіков Володимир Іванович

(73) Горбенко Володимир Миколайович, Дудніченко Олександр Сергійович, Старіков Володимир Іванович

(57) Спосіб лікування раку щитоподібної залози, який **відрізняється** тим, що використовують неоад'ювантну хемопроменеву терапію, застосовуючи як модифікатор променевої терапії доцетаксел у дозі 20 мг/м².

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до онкології, і може бути використана для лікування раку щитоподібної залози (ЩЗ).

Рак ЩЗ є актуальною проблемою в усьому світі, і насамперед в Україні, як одне з найпоширеніших злоякісних захворювань.

На сьогодні основним методом лікування раку ЩЗ вважаються екстрафасціальні операції (проведення тиреоїдектомії та окцизії уражених лімфовузлів) [Э.В. Савенок, Н.А. Огнерубов, В.У. Савенок. Медицинская реабилитация больных раком и доброкачественными опухолями щитовидной железы после хирургического лечения // Современная онкология.- 2004.- т. 6, № 2.- с. 283-287].

Однак, такі операції пов'язані з великою кількістю післяопераційних ускладнень (гіпаратиреоз, параліч гортані та ін.). Крім того, якщо папілярний та фолікулярний рак ЩЗ лікують радикальними методами, то недиференційованому дрібноклітинному раку ЩЗ, який складає 10% випадків, притаманне швидке інфільтраційне зростання з ураженням життєво важливих органів, що не дозволяє радикально видалити пухлину [Harmer C., McCready V. Thyroid cancer: differentiated carcinoma // Cancer Treatm. Rev. 1996.- Vol. 22, № 3.- P. 161-177]. Хірургічне втручання недоцільно проводити й при давніх формах будь-яких видів пухлини або при низьких функціональних показниках організму.

Для максимальної девіталізації тканин пухлини та значного зменшення розмірів самого новоутворення застосовується неоад'ювантна хемопроменева терапія. При необхідності оперативного втручання, неоад'ювантна хемопроменева терапія

дозволяє створити умови для його більш фізіологічного проведення та мінімізації післяопераційних ускладнень [Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология.- М.: Медицина, 1992.- 219 с.]. Але цей спосіб протипухлинного лікування супроводжується сторонньою токсичною дією, яка є характерною для цитостатиків (нейропенія, астения, інфекції, набряки, стоматити) та променевими реакціями (слабкість, головний біль, нудота, лейкопенія, езофагіт).

Ефективність неоад'ювантної терапії злоякісних пухлин прямо залежить від інтенсивності впливу, тобто дози препаратів та експозиції опромінення. Але водночас із підвищенням дози та інтенсифікацією режимів введення препаратів стають більш жорсткими й сторонні ефекти. Основними напрямками сучасних досліджень в даній галузі є підвищення ефективності хемотерапії шляхом розробки нових препаратів або їх комбінацій та підвищення ефективності променевої терапії шляхом її модифікації.

Одним з можливих напрямків підвищення ефективності променевої терапії є використання способів і засобів, які дозволяють розширити радіотерапевтичний інтервал, тобто селективне посилити ушкодження пухлини та знизити променеве ушкодження нормальної тканини. З цього погляду перспективним є вивчення нестандартних режимів фракціонування дози, які б враховували клітинну кінетику, а також керування тканинною радіочутливістю шляхом використання радіомодифікаторів, зокрема хіміопрепаратів. Використання в якості радіомодифікаторів лікарських протипухлинних препаратів, які мають радіосенсибілізуючу дію, є одним з найбільш доступних способів посилення ушкодження пухлини [Jeremic B., Shibamoto Y.,

(13) U
(11) 13590
(19) UA

Acimovic L. et al. // J. Clin. Oncol.- 1996.- Vol. 14.- P. 1065-1070].

Одним з перспективних напрямків протипухлинної терапії є використання препаратів таксанового ряду, наприклад доцетакселу, у сполученні з променевою терапією [Neoadjuvant docetaxel for operable breast cancer induces a high pathological response and breast-conservation rate. Amat S., Bougnoux P., Penault-Llorca F. et al. // Br. J. Cancer.- 2003.- Vol. 88, № 9.- P. 1339-1345].

Однак неоад'ювантна хемопроменева терапія не використовувалась для лікування раку ЩЗ у зв'язку з тим, що пухлини ЩЗ вважалися хеморезистентними.

Задача корисної моделі - розробка нового ефективного способу лікування раку ЩЗ, за допомогою комбінованої неоад'ювантної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що лікування раку ЩЗ проводять за допомогою неоад'ювантної хемопроменевої терапії, застосовуючи, як модифікатор променевої терапії, доцетаксел у дозі 20мг/м².

Технічний результат - підвищення ефективності лікування раку ЩЗ за рахунок досягнення регресії пухлини та зменшення кількості випадків

метастазів.

Розроблений спосіб полягає у радіомодифікації пухлини на основі сполученого використання субтерапевтичної дози доцетакселу та опромінення за традиційними режимами фракціювання.

Доцетаксел - напівсинтетичний протипухлинний препарат який має вибіркову дію на пухлинні клітини, уповільнює їх ділення у фазі G2-M, що є сприятливим моментом для посилення пошкоджуючої дії іонізуючого випромінювання.

У розробленому способі доза препарату мінімізована до 20мг/м², що дозволяє виключити токсичні реакції, та зберегти ефект індукції радіочутливості.

Спосіб лікування раку ЩЗ реалізується таким чином: за 24 години до початку курсу опромінення хворому внутрішньовенне крапельно вводять доцетаксел в разовій дозі 20мг/м² у 100мл фізіологічного розчину. Опромінення патологічного осередку проводять дрібними фракціями по 2Гр протягом 5 днів (СОД - 40 Гр). Сумарна доза препарату складає 80мг/м (4 цикла).

Спосіб апробовано на 29 хворих. Отримані результати представлені в таблиці.

Таблиця

Результати лікування раку ЩЗ комбінацією променевої терапії з використанням доцетакселу

Показники	променева терапія + доцетаксел (n=29)
Регресія пухлини більше 50 % первинного осередку (% хворих)	89,5
Регресія лімфовузлів 100 % (% хворих)	63
Кількість випадків метастазів у лімфовузлах (%)	36,84±2,76
Гістіоцитоз синусів лімфовузлів (ум. од.)	2,16±0,15
Індекс апоптозу (ум. од.)	10,5
Мітотичний індекс пухлин(%)	5,20±0,98
Патологічні мітози(%)	62,31±2,89
Ступінь дистрофії (ум. од.)	1,01±0,24
Стромальні клітинні реакції (ум. од.)	1,40±0,31
Токсикологічна дія препарату доцетаксел (за показниками лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів)	I-II ступінь

Аналіз даних таблиці показує, що комбінація променевої терапії з використанням доцетакселу в толерантній дозі представляє собою ефективну схему лікування раку ЩЗ.

Приклад 1. Хворий Ш., 26 років, історія хвороби №3403. Діагноз: Рак щитоподібної залози Т3N1M0.

За даними УЗД від 23.09.04 при надходженні в стаціонар конгломерат розмірами 69×43×39мм, неоднорідної структури, розташований у проекції лівої частки щитоподібної залози, у правій частці визначалося тканинне утворення до 5мм у діаметрі. Ліворуч по ходу жувального м'яза визначається пакет лімфатичних вузлів розмірами до 25мм, за м'язом визначалася кістозна порожнина 33×14×14мм із тканинним компонентом, що відтискувала загальну сонну артерію й вену назовні й уперед з ознаками інфільтрації стінок судинного пучка. Цитологія від 24.09.04 - папілярний рак.

До операції одержав 2 курси хемопроменевого лікування з модифікуючим впливом доцетаксела.

Доцетаксел вводили за 24 години до початку курсу опромінення, внутрішньовенне крапельне у дозі 20мг/м² в 100мл фізіологічного розчину. Дистанційну телегаматерапію проводили в обсязі 40 Гр на область щитоподібної залози й лімфатичних вузлів ший. Токсичних явищ прийому доцетакселу не спостерігалось. Променеві реакції носили слабо виражений характер.

Проведене через 2 тижні після неоад'ювантної хемопроменевої терапії УЗД визначило зменшення обсягу пухлиноподібних утворень щитоподібної залози й лімфатичних вузлів майже на 40%, покращилася рухливість їх при пальпації. Операція - тиреоїдзктомія, футлярно-фасціальне висічення лімфатичних вузлів ший ліворуч. Лімфатичні вузли із метастатичними змінами, розмірами до 2см, з деформацією стінки вени югуларис і сонної артерії. Сонну артерію вдалося виділити без ушкодження її стінки й видалити вену в конгломераті з лімфатичними вузлами. Пухлину правої частки щитоподібної залози вдалося відокремити від стін-

ки трахеї, на якій відзначалося деяке сплюснення стінки від тиску пухлиною. Наявність плоских спайок капсули щитоподібної залози, які виникли внаслідок проведеного курсу неoad'ювантної хемотропної терапії, не тільки не заважала відділенню пухлини від навколишніх тканин, але навіть сприяли цьому процесу, представляючи собою як би каркас тканинних структур. Операція проведена без травматичних ушкоджень навко-

лишніх утворень шиї, кровотечі не відзначено. Поворотні нерви не ушкоджені. Для подальшого лікування хворий переведений у відділення хіміотерапії.

Таким чином, розроблений спосіб дозволяє зменшити розміри пухлини ЩЗ та кількість метастазів, а в разі необхідності подальшого хірургічного лікування, провести його в більш фізіологічних умовах.