



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16355 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) u200512004

(22) 14.12.2005

(24) 15.08.2006

(46) 01.08.2006, Бюл. №8, 2006р.

(72) Бондар Григорій Васильович, Седаков Ігор Євгенійович, Смірнов Віталій Миколайович, Іщенко Роман Вікторович, Александров Олександр Ілліч, Трухін Дмитро Валентинович, Хлопушін Євген Юрійович

(73) Бондар Григорій Васильович

(57) Спосіб лікування раку молочної залози, що включає неоад'ювантні курси внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, променевої терапії, ад'ювантні і лікувальні курси поліхіміотерапії шляхом регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії через систему внутрішньої грудної артерії, який відрізняється тим, що одночасно з катетеризацією внутрішньої грудної артерії додатково здійснюють катетеризацію лімфатичної судини стегна, причому добову дозу хіміопрепаратів розділяють на дві частини, одну з яких вводять в перший катетер, а другу частину добової дози, яка містить хіміопрепарати з опосередкованою системною дією, вводять ендолімфально через другий катетер.

2

альної поліхіміотерапії, променевої терапії, ад'ювантні і лікувальні курси поліхіміотерапії шляхом регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії через систему внутрішньої грудної артерії, який відрізняється тим, що одночасно з катетеризацією внутрішньої грудної артерії додатково здійснюють катетеризацію лімфатичної судини стегна, причому добову дозу хіміопрепаратів розділяють на дві частини, одну з яких вводять в перший катетер, а другу частину добової дози, яка містить хіміопрепарати з опосередкованою системною дією, вводять ендолімфально через другий катетер.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана для лікування хворих на місцево-розповсюджений рак молочної залози.

На даний момент методи внутрішньоартеріальної та ендолімфальної поліхіміотерапії знайшли широке застосування в клінічній онкології, тому що дозволяють збільшити ефект лікування за рахунок підтримки високої концентрації хіміопрепаратів в ураженому органі протягом тривалого часу, що призводить до загибелі максимальної кількості пухлинних клітин і зменшення загальнотоксичних проявів хіміотерапії. Вказана наукова концепція сприяла розробці нових комбінованих способів введення хіміопрепаратів, спрямованих на удосконалення поліхіміотерапії раку молочної залози.

За аналоги використані способи лікування раку молочної залози, спрямовані на утворення тимчасових високих доз цитостатиків в анатомічному регіоні, що включає пухлину і зони її метастазування, котрі полягають у введенні катетера в підключичну артерію збоку ураження через внутрішню грудну артерію на рівні 2-3 міжреберного проміжку, грудноакроміальну артерію і латеральну артерію груді, шляхом виділення кожної з них, за показаннями, з окремого доступу, перев'язки дистального кінця і введення катетера через проксимальний кінець з подальшим проведенням у підключичну артерію до її початку від плечоголового стовбура, введення через катетер окремих цитостатиків та їх з'єднань фракціями або капельними тривалими

курсами [Гаспарян С. А., Островерхов Г. Е., Трапезников Н. Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей. - М.: Медицина, 1970, - С.117-124].

Окремі російські автори розглядають тривалі інфузії хіміопрепаратів як засіб вибору при дисемінованих формах РМЗ. Карасьова В. В., Жаркова О. В. представили модифікацію схеми АФС (адриаміцин, 5-ФУ, циклофосфан) у вигляді 120-годинної інфузії, причому 5-ФУ вводився внутрішньом'язово [Карасева В. В., Жаркова О. В. Длительные инфузии адриамицина в сочетании с 5-фторурацилом и циклофосфаном в лечении диссеминированного рака молочной железы / Тез. докл. 4 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», М. 1997. - С.56.]. Повна регресія досягнута у 18% випадків. При даній схемі збільшується доза адриаміцину (20мг/м добу) і циклофосфан застосовується у більш інтенсивному режимі (600мг/м<sup>2</sup> 1 і 8 дні). Італійські онкологи також застосовують на практиці тривалі 48-годинні внутрішньовенні інфузії 5-ФУ і лейковорину, що знайшло своє відображення в роботах [Gebbia V., Mauceri C., Testa A.] та ін. (там же). Однак, у зарубіжних колег більш скромні результати - 4% повних ремісій (при практично ідентичній кількості досліджуваних хворих), але ускладнення хіміотерапії частіше зустрічаються за даними російських авторів. Загальне число ремісій (повні + часткові) практично співпадає, незважаючи на різні схеми.

Відомий спосіб лікування РМЗ за допомогою введення цитостатиків у пухлину і оточуючі ткани-

(19) UA (11) 16355 (13) U

ни безголковим ін'єктором [Пат. 2092160 Россия, МКИ<sup>6</sup> А61К 31/505, А61М 5/142. Бялик А. Я., Шалаев Ю.А. №94011820/14; Заявл. 05.04.94; Опубл. 10.10.97, Бюл. №28].

Відомий також спосіб внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у разі раку молочної залози [патент України N 54001, А 61 В 17/00, Бюл. №2, 17.02.2003 Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Смирнов В.М., Шепляков М.М.], який включає катетеризацію грудно-акроміальної артерії, проведення проксимального (першого) катетера до устя внутрішньої грудної артерії і дистального (другого) катетера в дистальному напрямку. Спосіб забезпечує оптимальний доступ хіміопрепаратів до басейну артерій, які кровопостачають молочну залозу, підм'язову і підключичну зони при одночасному зниженні токсичних проявів. Добова доза препарату подібноється на дві однакові частини і вводиться в кожний з катетерів.

Недоліки вищеописаних способів лікування раку молочної залози полягають у тому, що при запальних формах раку молочної залози (тобто при місцево-розповсюджених формах раку, які вимагають регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії) відсутні візуальні і пальпаторні фактори межі між поширенням пухлини і здоровою тканиною, основні стовбури цих артерій розміщені в зонах регіонарних лімфатичних колекторів, внаслідок чого розрізи шкіри і м'яких тканин у проекціях згаданих артерій можуть пролягати через уражену пухлиною зону, а стовбури артерій можуть бути розташовані в конгломераті метастатично уражених лімфатичних вузлів. До того ж, при двосторонніх катетеризаціях доводиться виконувати окремі хірургічні доступи, що збільшує операційну травму і значно подовжує час операції, що негативно відбивається на стані хворої.

За прототип обраний спосіб лікування раку молочної залози [патент України N 29318, А 61 В 17/00, Бюл. №5, 16.10.2000 Бондар Г.В., Сєдаков І.Є. та ін.], який включає неoad'ювантні курси селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ), променевою терапією, ад'ювантні і лікувальні курси поліхіміотерапії СВАПХТ в басейні ВГА. За способом-прототипом катетеризацію ВГА здійснюють через верхню епігастральну артерію, для чого лінійним косим розрізом довжиною до 7см від мечовидного відростка по краю реберної дуги розсікають шкіру і клітковину. Розтинають передню пластину вагіни прямого м'яза живота уздовж, відділяють її гостро від першої сухожильної перемички. Прямий м'яз живота розшаровують уздовж волокон і розводять в сторони. Виділяють і препаровують верхню епігастральну артерію, дистальний її кінець лігують, проксимальний - надсікають, і в отвір вводять поліхлорвініловий катетер, який проводять у проксимальному напрямку до рівня першого міжреберного проміжку, причому відстань до нього вимірюють попередньо. Катетер фіксують до артерії і виводять на шкіру.

До недоліків способу-прототипу слід віднести неможливість підвищення разових і курсових доз хіміопрепаратів, що лімітується місцевою тканинною реакцією, а також введення препаратів, дія яких реалізується шляхом ферментативної акти-

вації в печінці, регіонарно, що створює відомі труднощі у лікуванні і знижує строк експлуатації внутрішньоартеріального катетера.

Враховуючи вищеописані недоліки, нами була поставлена задача створення оптимальних умов для введення хіміопрепаратів у разі раку молочної залози, які забезпечують максимальний лікувальний і мінімальний загальнотоксичний ефекти.

Поставлена задача вирішується за рахунок того, що одночасно з катетеризацією внутрішньої грудної артерії симультантно виконують катетеризацію лімфатичної судини стегна, при цьому добову дозу хіміопрепаратів розділяють на дві частини, одну з яких вводять у перший катетер, а другу частину добової дози, яка містить хіміопрепарати з опосередкованою системною дією, вводять ендолімфально через другий катетер.

Новизна корисної моделі полягає в тому, що вона забезпечує комбінований шлях введення хіміопрепаратів через 2 катетери, через один з яких, установлений з можливістю підведення хіміопрепаратів у басейн ВГА, здійснюють внутрішньоартеріальне введення частини добової дози, а другу частину добової дози вводять через лімфатичну судину стегна ендолімфально. Цей прийом, що розділяє таким чином введення добової дози у часі і в просторі, дозволяє знизити токсичність хіміо-терапії, не знижуючи ефективності лікування.

Спосіб здійснюють таким чином:

Під внутрішньовенним знеболенням виконують катетеризацію внутрішньої грудної артерії через верхню надчеревну, відповідно до способу-прототипу. Потім інтраопераційно виконують катетеризацію лімфатичної судини стегна: в проекції великої підшкірної вени у верхній третині стегна по внутрішній поверхні виконують поздовжній розріз шкіри до 3-3,5см. В підшкірно-жировій клітковині виділяють ділянку лімфатичної судини стегна, під яку підводиться площадка. Передню стінку судини пунктують судинним розширювачем. У просвіт судини вводять мікрокатетер з мандреном. Внутрішній кінець катетера фіксують у отворі до стінки судини шовковими лігатурами. Мандрен видаляють. Перевіряють прохідність та цілісність судини введенням 2ml фізіологічного розчину NaCl 0,9%. Вільний кінець катетера виводять на поверхню шкіри через контрапертурний прокол голкою Дюфо. Рану вшивають. Накладають асептичну пов'язку.

У післяопераційному періоді на другий день починають ад'ювантні курси поліхіміотерапії за схемами CMF, CAMF з інтервалом 3 тижні. Курсову дозу хіміопрепаратів розраховують за загальноприйнятими стандартами з використанням їх введення в режимі безперервно триваючої інфузії внутрішньоартеріально протягом 6-8 годин на добу, при цьому щоденно вводиться 1/3 курсової дози кожного препарату. Інфузію хіміопрепаратів у режимі селективного внутрішньоартеріального введення виконують з використанням дозатора ліків, який дозволяє вводити препарати згідно з заданим режимом. Після введення хіміопрепаратів пристрій-заглушку і катетер промивають розчином гепарину 5000ОД на 10,0 фізіологічного розчину. Ендолімфальне введення препаратів здійснюють

капельним способом введення (від 20 до 30 крапель за хвилину).

В процесі лікування циклофосфан вводять в ендолімфатичний катетер, фторурацил внутрішньоартеріально вводять у дозі, яка не перевищує 750мг за одне введення, а решту частини добової дози його вводять ендолімфально. Під час введення метотрексату використовують внутрішньоартеріальний шлях введення, при цьому разова доза не перевищує 25мг (різницю добової дози вводять ендолімфально).

Після закінчення курсу ад'ювантної поліхіміотерапії ендолімфальний катетер видаляють, перед наступним курсом під місцевою анестезією установлюють ендолімфальний катетер у протилежну кінцівку, після закінчення лікування, в середньому через 4-6 місяців, внутрішньоартеріальний катетер просто виймають без додаткових пристосувань.

Переваги заявленого способу полягають у забезпеченні оптимального комбінованого введення хіміопрепаратів і забезпеченні максимальної терапевтичної концентрації хіміопрепарату в організмі і в зонах регіонарного метастазування та циркулюючої крові, можливості проведення повторних курсів ад'ювантної ПХТ в указаному режимі.

За заявленим способом здійснено паліативне лікування 17 хворих на неоперабельний рак молочної залози стадій T4. Вживання підвищилося на

7%. Використання заявленого способу дозволяє одержати кращі результати та не призводить до ускладнень, тому може бути запропоноване до широкого клінічного впровадження.

Приклад конкретного виконання способу:

Хвора А., 1952 року народження, історія хвороби №39137. Діагноз: рак правої молочної залози IV б стадія, вторинна запально-набрякла форма з метастазами у праві пахвові, підключичні і підлопаткові лімфовузли (T4b N2 MO). Віддалених метастазів немає. 27.09.04р. виконана симультантно катетеризація правої грудної артерії через верхню епігастральну артерію та катетеризація лімфатичної судини стегна справа. У післяопераційному періоді, відповідно до корисної моделі, послідовно проведені два курси поліхіміотерапії (СМФ) з інтервалом у три тижні. В процесі лікування циклофосфан введено в ендолімфатичний катетер, фторурацил внутрішньоартеріально введено у дозі 750мг за одне введення, а решту частини добової дози (250мг) введено ендолімфально. Під час введення метотрексату використовували внутрішньоартеріальний шлях введення, при цьому разова доза не перевищила 25мг (різницю добової дози вводили ендолімфально). Після проведеного лікування тривалість періоду ремісії склала 10 місяців, хвора на даний момент жива.