



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **35392** (13) **U**
(51) МПК
A61N 2/08 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТА МЕТАСТАЗІВ

1

2

(21) u200805918

(22) 07.05.2008

(24) 10.09.2008

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) ОРЕЛ ВАЛЕРІЙ ЕММАНУІЛОВИЧ, UA, СМОЛАНКА ІВАН ІВАНОВИЧ, UA, КОРОВІН СЕРГІЙ ІГОРОВИЧ, UA, ПАЛІВЕЦЬ АНДРІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, ЦІП НАТАЛІЯ ПАВЛІВНА, UA, КЛІМАНОВ МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ, UA, ЧЕРНИШ ВАЛЕРІЯ ОЛЕГІВНА, UA, ІВАНКОВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА, UA, ДЗЯТКОВСЬКА ІРИНА ІГОРІВНА, UA, НІКОЛОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, РОМАНОВ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ", UA

(57) 1. Спосіб комплексної терапії злоякісної пухлини та метастазів, що включає хіміо- та промене-ву терапію й гіпертермію, ініційовану локальним електромагнітним полем, який **відрізняється** тим, що через 5-10 хвилин після початку введення препарату впродовж 15-60 хвилин проводять помірну гіпертермію в діапазоні 38-40 °C за допомогою локального електромагнітного опромінення з вихідною потужністю 30-150 Вт, просторовою неоднорідністю електричної та магнітної компонент поля понад 10 % у напрямку зони опромінення злоякісної пухлини та метастазів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що промене-ву терапію проводять одразу після сеансу помірної гіпертермії.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до онкології і може бути використана в якості неoad'ювантного методу при проведенні комбінованого лікування онкологічних хворих за допомогою електромагнітної гіпертермії під час хіміотерапії, крім того може використовуватися при лікуванні ряду неонкологічних захворювань в інших сферах медицини та ветеринарії.

Відомий спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів [1], згідно з яким проводять введення препарату та рівномірне нагрівання пухлини до 42-46°C при утриманні цієї температури у пухлині на протязі 45-60 хвилин за допомогою електромагнітних хвиль радіодіапазону, що підвищує чутливість пухлинних клітин до хіміо- та радіаційної терапії.

Однак використання цього способу має певні труднощі: перше - на клітинному рівні таким фактором є формування термотолерантності і терморезистентності, друге - гіпертермія може приводити і до зниження капілярного кровообігу, тобто до погіршення транспорту хіміопрепарату і тим самим знижувати ефект лікування, третє-важка переносимість гіпертермічних температур, можливі опіки і порушення у функціонуванні серцево-судинної системи.

За прототип обрано спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів [Патент №33634 UA МПК A61B5/00 Спосіб рівномірного нагріву тіла

/Смоланка І. І., Мединець Ю. Р. - З. №99031498; Заявл. 18.03.1999; Опубл.15.02.2001], що включає хіміо- та промене-ву терапію з використанням електромагнітного опромінення для рівномірного нагріву пухлини або тіла пацієнта до 42-46°C.

Позитивним в прототипі є те, що він забезпечує більшу глибину нагріву тіла.

Недоліком в прототипі є те, що використання електромагнітної гіпертермії (нагрів до 42-46°C) для гомогенного розподілу тепла та підтримання необхідної температури по усьому об'єму пухлини або в метастазах практично неможливе. Це пов'язано з тим, що, по-перше, злоякісна пухлина має гетерогенну структуру тканин та нервових волокон з зонами некрозу та хаотичний розподіл крово- й лімфообігу, по-друге - метастази хаотично розташовані у різних частинах організму хворого, які мають різну щільність та гетерогенність тканин, що призводить до велими високих перепадів температури, тобто факторів формування термотолерантності і терморезистентності, та знижує ефективність використання електромагнітної гіпертермії в якості неoad'ювантного методу при комплексній терапії злоякісних пухлин та метастазів.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів шляхом використання асиметричних електричних та магнітних компонент електромагнітного опромінення, що дає можли-

(13) **U**

(11) **35392**

(19) **UA**

вість зменшення нагріву до діапазону помірної гіпертермії 38-40°C і гетерогенного розподілу тепла та проведення через 5-10 хвилин після початку введення препарату впродовж 15-60 хвилин сеансу помірної гіпертермії або одразу після сеансу помірної гіпертермії променевої терапії.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Після 5-10 хвилин з початку введення препарату впродовж 15-60 хвилин проводять помірну гіпертермію в діапазоні 38-40°C за допомогою локального електромагнітного опромінення з вихідною потужністю 30-150Вт, а променевою терапією проводять одразу після сеансу помірної гіпертермії.

Помірна гіпертермія в діапазоні 38-40°C ініціюється за допомогою локального електромагнітного опромінення - індуктотермії (магнітотермії) з вихідною потужністю 30-150Вт. При цьому просторова неоднорідність електромагнітного поля перевищує 10% у напрямку зони опромінення злоякісної пухлини й метастазів підвищує гетерогенність електричної та магнітної енергії хвилі в провідному гетерогенному середовищі пухлини, щільність магнітної енергії переважає електричну. Збільшення неоднорідності електромагнітного поля збільшує неоднорідність структури теплоутворення, тобто супроводжується збільшенням ентропії в пухлинні після електромагнітного опромінення. Відповідно до теорії хаосу (нелінійної динаміки) ініціювання протипухлинної дії препарату в пухлинні або метастазах неоднорідним електромагнітним полем може приводити к змінам від хаотичної динаміки метаболізму при злоякісному процесі до квазірегулярних термодинамічних циклів в організмі пацієнтів. Згідно термодинаміки біологічних процесів це найбільш вірогідно прискорює ферментативні процеси взаємодії препарату з мембранами пухлинних клітин та ініціює вільнорадикальні реакції пошкодження ДНК та РНК й подальшу загибель пухлинних клітин. Внаслідок цього інгібуються механізми хіміо- та терморезистентності та відповідно усуваються проблеми гомогенного розподілу тепла і підтримання необхідної температури (42-46°C) по усьому об'єму пухлини або в метастазах й переносності високих гіпертермічних температур, можливих опіків і порушень у функціонуванні серцево-судинної системи.

Просторову неоднорідність електромагнітного поля вираховують згідно [3] за статистичними параметрами асиметрії, ентропії, ексцесу, автокореляції, дисперсії та ін. по відношенню до еталонного аплікатора в тому ж об'ємі простору. На Фіг.1,2 наведено розподіл напруженості електричного та магнітного поля та результати розрахунку їх просторової неоднорідності для апарату "Магнітерм" (Радмір, Україна). Ізольнії електричного Фіг.1 та магнітного Фіг.2 поля показані на відстані 0,5см нижче від площини основного аплікатора. Значення напруженості електричного поля на ізолініях вказані у В/м, магнітного поля - в А/м; відстані на осях абсцис та ординат вказані у см. Просторова неоднорідність електричного поля склала 60%, магнітного - 122%.

Електромагнітне поле ініціювалося основним аплікатором еліпсоїдної форми з великою віссю

23см і малою віссю 14см з рівним профілем та допоміжним аплікатором формою, наближеною до трикутної, розмірами 5см на 5,5см з профілем у формі дуги кола з радіусом 2,3см, який знаходився над площиною основного аплікатора на відстані 2см. Просторову неоднорідність обчислювали на основі коефіцієнта асиметрії відносно еталонного аплікатора, який відрізнявся тим, що профіль допоміжного аплікатора був прямим. Розрахунок параметрів електромагнітного поля проводили на відстані 0,5см нижче площини основного аплікатора.

Прикладами реалізації заявленої корисної моделі можуть вважатися витяги з двох історій хвороб.

Хвора Р. Л., 67 років, історія хвороби №10158 від 08.12.06р., діагноз: рак молочної залози, T₂N₁M₀, ст.ІІ Б, кл. гр. ІІ. Рентгенологічно пухлина візуалізувалася на кордоні верхніх квадрантів - 4,7см в діаметрі. У паховій області були збільшені лімфовузли до 2см в діаметрі. Діагноз верифіковано згідно цитологічного висновку №7383 від 07.12.06р. - елементи залозистої карциноми. Проведено три курси неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою АЦ: адриабластин - 100мг; циклофосфан-1200мг на фоні індуктотермії 30 хвилин при вихідній потужності апарату 50Вт, частота 27,12МГц, просторова неоднорідність електричної та магнітної компонент поля відповідно дорівнювали 60 й 122%, температура на поверхні зони опромінення змінювалась в середньому з 32°C перед сеансом до 38°C після опромінення. Результат лікування на основі мамографії засвідчили позитивну динаміку - пухлинний вузол зменшився на 2см, а пахові лімфовузли справа зменшились на 1см. Пізніше проведена мастектомія по Маддену справа. Патогістологічний висновок №3478-88/07 від 16.02.07р. - інфільтруючий залозисто-солідний рак. У лімфовузлах метастази не виявлені.

Хвора Т. Ю., 20 років, історія хвороби №9971 від 03.12.07р. Діагноз: трофобластична хвороба вагітності ст. ІІІ: 1, кл. гр. ІІ Патогістологічний висновок №3971/07 від 28.11.07р. - міхуровий занос з вогнищевою проліферацією хоріального епітелію без ознак поліморфізму. Хворій проведено три блоки хіміотерапії метотрексоматом 90мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень на фоні індуктотермії 30 хвилин при вихідній потужності апарату 50Вт, частота 27,12МГц, просторова неоднорідність електричної та магнітної компонент поля відповідно дорівнювали 60 й 122%, температура на поверхні зони опромінення змінювалась в середньому з 36,1°C перед сеансом до 37,3°C після опромінення. Після двох блоків хіміотерапії метастатичні вогнища в легенях чітко не визначаються (рентгенографічне дослідження від 18.12.2007). У зв'язку з повільним зниженням рівня хоріонічного гонадотропіну у сироватці крові четвертий блок хіміотерапії проведено актиноміцином Д 0,5мг (1-5 день, сумарно 2,5мг) внутрішньовенно. За даними клінічного, гормонального, рентгенологічного та сонографічного обстеження хвора вилікувана.

З використанням розробленого способу при гіпертермії, ініційованої індуктивним аплікатором з

неоднорідним електромагнітним полем, на апараті "Магнітерм" (Радмір, Україна) було проведено 60 сеансів лікування хворих на рак молочної залози, трофобластичну хворобу вагітності, генералізовану форму меланоми шкіри, саркому м'яких тканин кінцівок та тулуба й рак легень. Безпосередні результати лікування хворих підтверджують досягнення технічного результату при здійсненні заявленого способу, тобто відображають покращення ефективності лікування при використанні в комплексному лікуванні онкологічних хворих заявленого способу.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі.

Фіг.1,2 Ізолінії електричного Фіг.1 та магнітного Фіг.2 поля на відстані 0,5см нижче від площини основного аплікатора. Значення напруженості еле-

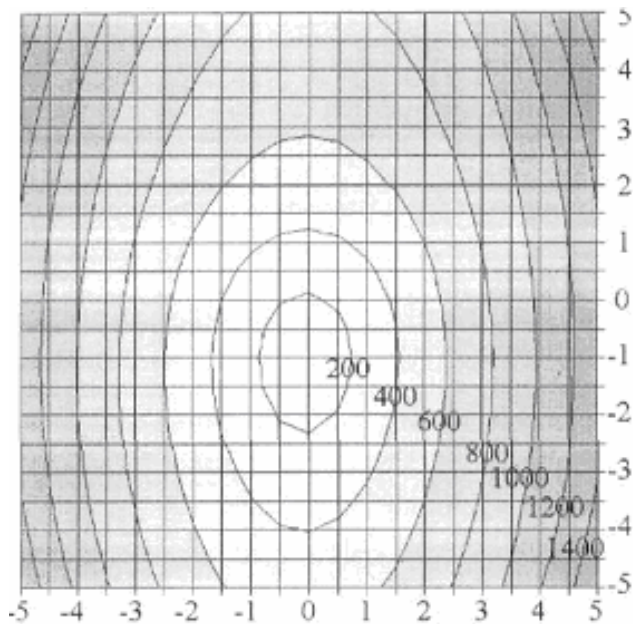
ктричного поля - в В/м; відстані на осях абсцис та ординат вказані у см. Просторова неоднорідність електричного поля склала 60%, магнітного - 122%.

Джерела інформації:

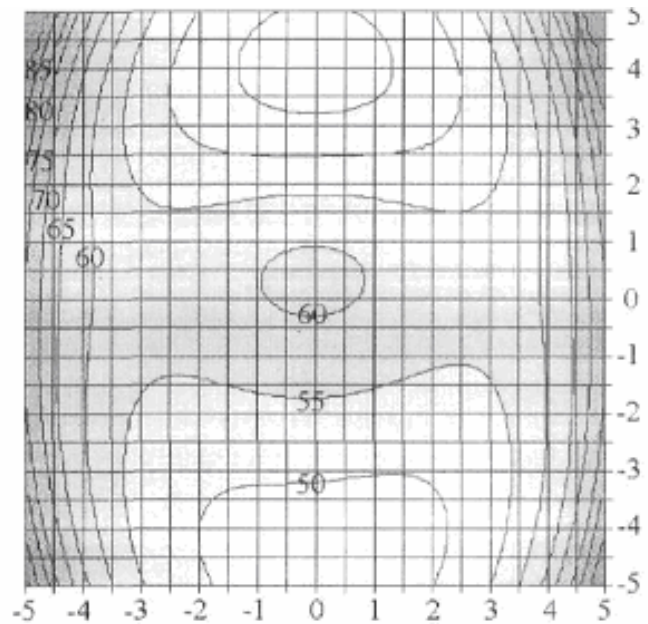
1. Орел В. Э., Смоланка И. И., Коровин С. И., Паливец А. Ю., Данко М. И., Дзятковская Н. Н. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии // К.: Книга плюс, 2005. - 152 с.

2. Патент №33634 UA МПК А61В5/00 Спосіб рівномірного нагріву тіла / Смоланка І. І., Медінець Ю.Р. - 3. № 99031498; Заявл.1 8.03.1999; Опубл. 15.02.2001 (прототип).

3. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров // М.: Наука, 1974 - 831с.



Фіг.1



Фіг.2