



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44541 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61N 5/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

1

(21) u200903458

(22) 10.04.2009

(24) 12.10.2009

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) МІХАНОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР АЛЬБЕРТОВИЧ, СУХІН ВЛАДИСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ, КРУГОВА ІРИНА МИКОЛАЇВНА, ГЕРТМАН ВІРА ЗАХАРІВНА  
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб комбінованого лікування раку шийки матки шляхом хірургічного лікування з наступною променевою і хемотерапією, який відрізняється

2

тим, що перед проведенням хірургічного лікування визначають рівень маркера SCCA ( $I_{\text{вих}}$ ) в крові хворої, потім обчислюють коефіцієнт

$$K = \frac{I_{\text{вих}} - I_{\text{диск}}}{I_{\text{вих}}},$$

де  $I_{\text{вих}}$  - вихідний рівень маркера,

$I_{\text{диск}}$  - дискримінаційний рівень маркера,

та при значенні  $K > 0,3$  проводять передопераційну променеву терапію з радіомодифікацією фторпіримідинами, а при  $K < 0,3$  - лікування починають з операції.

Спосіб належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використаний у комбінованому лікуванні раку шийки матки (РШМ).

Проблема РШМ в Україні є надзвичайно актуальною, зважаючи на підвищення рівня захворюваності і смертності. За останні 15-20 років рівень захворюваності на РШМ особливо зріс серед жінок репродуктивного віку: з 1,4 до 2,9 у віковій групі жінок 20-29 років, та з 14,6 до 18,5 на 100000 населення у групі 30-39 років.

Відомо, що одним з найважливіших прогностичних чинників ризику виникнення рецидиву РШМ є метастатичне ураження лімфатичних вузлів тазу. Втім цей фактор, від якого залежить визначення стадії РШМ, а отже вибір схеми лікування і прогнозу, не можливо точно визначити при первинному клінічному обстеженні. Наявність метастатичного ураження тазових лімфатичних вузлів можливо виявити тільки після їх хірургічного видалення з подальшим гістологічним дослідженням. Тому пошук засобів, що дозволяють обрати вірну тактику лікування хворих на РШМ на ранніх стадіях захворювання та підвищити тим самим рівень виживаності цих хворих, є подальшим об'єктом вдосконалення.

Відомий спосіб лікування РШМ ІВ2-ІІІ стадій, який включає передопераційну хемотерапевтичну терапію, з проведенням дистанційного опромінення на малий таз в СОД 20 - 30 Гр, і паралельного щотижневого внутрішнього введення цисплатіна 30 мг, радикальну гістеректомію, і/або променеву терапію, а у випадку наявності метастазів в регіо-

нарні лімфатичні вузли - ад'ювантну хемотерапію цисплатином [1].

Спосіб дозволяє зменшити розміри пухлини, підвищити операбельність.

Проте, передопераційна хемотерапевтична терапія у всіх випадках технічно ускладнює проведення оперативного лікування, що приводить до збільшення відсотка післяопераційних ускладнень. Крім того, при РШМ Т1NOMO передопераційна хемотерапевтична терапія (ХЛТ) не збільшує відсоток виживання хворих, і не є обов'язковим етапом комбінованого лікування РШМ.

Найближчим до способу, який заявляється, за технічною суттю і ефектом, що досягається, є спосіб комбінованого лікування РШМ, який полягає у проведенні хірургічного лікування в обсязі пангістеректомії за методом Вертгейма, з наступним проведенням стандартної хемотерапевтичної терапії [2].

Цей спосіб дозволяє досягти виживання хворих на РШМ ІВ стадії без метастазів в регіонарні лімфатичні вузли у 85-90% випадків. Проте, у 18% випадків при операції виявляють метастази в лімфатичні вузли, що знижує загальну та безрецидивну 3-річну виживаність, яка складає 70 %.

Спосіб не дозволяє обрати правильну тактику лікування хворих на РШМ ІВ-ІІА стадій, що знижує виживаність хворих через наявність у них не виявлених метастатичне уражених лімфатичних вузлів і збільшує частоту рецидивів та метастазів.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлене завдання створення способу комбінова-

(13) U  
(11) 44541  
(19) UA

ного лікування РШМ, в якому визначення рівня маркера SCCA у крові хворої для обчислення коефіцієнту, за значенням якого обирають вірну тактику лікування РШМ, дозволить підвищити 3-х річну виживаність хворих та знизити частість рецидивів та метастазів.

Поставлене завдання вирішується наступним чином, у відомому способі комбінованого лікування РШМ шляхом хірургічного лікування, з наступною променевою і хемотерапією, згідно способу, перед проведенням хірургічного лікування визначають рівень маркера SCCA ( $I_{\text{вих}}$ ) у крові хворої людини, потім обчислюють коефіцієнт

$$K = \frac{I_{\text{вих}} - I_{\text{диск}}}{I_{\text{вих}}}$$

де  $I_{\text{вих}}$  - вихідний рівень маркера,

$I_{\text{диск}}$  - дискримінаційний рівень маркера, та при значенні  $K > 0,3$  проводять передопераційну променеву терапію з радіомодифікацією фторпіримідинами, а при  $K < 0,3$  - лікування починають з операції.

Пухлиноасоційований маркер SCCA є стадієзалежним маркером. Було встановлено прямий зв'язок між рівнем експресії маркера SCCA і метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів на ранніх стадіях РШМ. Це дозволяє виділити групу ризику хворих на РШМ ( $K > 0,3$ ), яким необхідно проводити передопераційну радіохемотерапію, щоб знизити частість рецидивів та метастазів і підвищити виживаність хворих. Якщо значення коефіцієнту  $K < 0,3$ , це свідчить про відсутність метастатичного ураження тазових лімфатичних вузлів, тому лікування починають з операції.

Спосіб здійснюється наступним чином. Перед початком курсу лікування хворі пройшли таке обстеження: УЗД та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини і малого таза, заочеревних і парааортальних лімфовузлів, органів сечовивідної системи, а також цистоскопію, ректороманоскопію, реносцинтиграфію.

В результаті первинного обстеження метастатичне ураження лімфатичних вузлів у хворих не виявлено. Перед проведенням хірургічного лікування згідно способу, що заявляється, визначають рівень маркера SCCA ( $I_{\text{вих}}$ ) імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми «Abbot» (США). За дискримінаційний рівень маркера [3] приймали 1,5 нг/мл ( $I_{\text{диск}}$ ). Потім обчислюють коефіцієнт

$$K = \frac{I_{\text{вих}} - I_{\text{диск}}}{I_{\text{вих}}}$$

При значенні  $K > 0,3$  хворим проводять передопераційну променеву терапію: випромінювання в СОД = 30 Гр з радіомодифікацією фторпіримідинами (кселода або фторафур) по 500 мг 2 рази на добу. Далі проводять радикальну гістеректомію за методом Вертгейма з наступним стандартним курсом радіо- і хемотерапії у післяопераційному періоді. Якщо значення  $K < 0,3$  - лікування хворих на РШМ починають з операції, після якої проводять радіо- і хемотерапію.

Нижче наведено конкретні приклади застосування способу, що заявляється:

Приклад 1. Хвора Г., 43 роки (іст. хв. №50026), надійшла до відділення онкогінекології ДУ «ІМР АМНУ» з діагнозом: рак шийки матки ІІА T2aNxMo, гістологічно - плоскоклітинний низькодиференційований рак.

При огляді встановлено: шийка матки діжкоподібно збільшена, у ділянці зовнішнього зіву пухлини розростання, відзначалася інфільтрація парацервікальної клітковини. При комп'ютерній томографії метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено. Перед проведенням хірургічного лікування хворій визначали рівень пухлиноасоційованого маркера SCCA в крові згідно до способу, що заявляється, який дорівнював 26,1. Далі визначали значення

$$K = \frac{I_{\text{вих}} - I_{\text{диск}}}{I_{\text{вих}}} = \frac{26,1 - 1,5}{26,1} = 0,94$$

Значення  $K > 0,3$ , що свідчить про наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів та-зу. Тому хворій було проведено передопераційний курс променевої терапії: опромінення в СОД 30 Гр із радіомодифікацією кселодою по 500 мг 2 рази/день рег ос протягом усього курсу опромінення. Потім хворій проведено радикальну гістеректомію за Вертгеймом. При патоморфологічному дослідженні виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів при плоскоклітинному низькодиференційованому раці, який поширюється на цервікальний канал. Післяопераційний діагноз: рак шийки матки ІВ T1bN1Mo. В післяопераційному періоді проведений стандартний курс радіо- і хемотерапії. Хвора спостерігається протягом 3,5 років без метастазів і рецидивів.

Приклад 2. Хвора С., 43 роки (іст. хв. №47821). Надійшла до відділення онкогінекології ДУ «ІМР АМНУ» з діагнозом: рак шийки матки ІВ T1bNxMo, гістологічно - плоскоклітинний незроговілий рак. При огляді: шийка матки з ерозивною поверхнею у ділянці зовнішнього зіву, контактне кровоточить при доторканні. При комп'ютерній томографії метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено. Перед проведенням хірургічного лікування хворій визначали рівень пухлиноасоційованого маркера SCCA в крові згідно до способу, що заявляється, який дорівнював 1,6. Далі визначали значення

$$K = \frac{I_{\text{вих}} - I_{\text{диск}}}{I_{\text{вих}}} = \frac{1,6 - 1,5}{1,6} = 0,06$$

Значення  $K < 0,3$ , що свідчить про відсутність метастатичного ураження лімфатичних вузлів та-за. Тому хворій проведено радикальну гістеректомію за Вертгеймом без проведення передопераційної променевої терапії з радіо модифікацією фторпіримідинами. При патоморфологічному дослідженні виявлено плоскоклітинний незроговілий рак, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів виявлено не було. Післяопераційний діагноз: рак шийки матки ІВ T1bNoMo. Після операції проведено стандартний курс радіо- і хемотерапії. Хвора спостерігається протягом 3 років без ознак рецидиву і метастазів.

Таблиця

Порівняльний аналіз результатів дослідження за прототипом та за способом комбінованого лікування хворих на РШМ, що заявляється

Показники	Спосіб комбінованого лікування хворих на РШМ, n - кількість			
	прототип, n = 40		що заявляється, n = 36	
	абс.	%	абс.	%
Частота рецидивів	8	20,0	2	5,6
Частота метастазів	3	7,5	1	2,8
Вживаність (3-х річна)	29	72,5	33	91,6

Таким чином, застосування способу комбінованого лікування хворих на РШМ, що заявляється, дозволить:

- знизити частість рецидивів майже у 3,5 рази;
- знизити частість метастазів майже у 2,7 рази;
- підвищити 3-річну виживаність хворих на РШМ до 91,6%.

Посилання

1. Пат. №2174020 RU, МПА61№5/00. Способ лечения рака шейки матки IB2 - III стадий / НИИ

Онкологии им. Н.И. Петрова. - 3. №2000119682; заявл. 24.07.2000; опубл. 27.09.2001.

2. Кузнецов В.В. Хирургия инвазивного рака шейки матки / В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, К.Ю. Морхов, А.Н. Грицай // Практи. онкология. - 2002. - Т. 3, №3. - С. 178-182.

3. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. Тица. - М.: Лабинформ, 1997. - 942с.