



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58442 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61N 1/40 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) u201011892
(22) 07.10.2010
(24) 11.04.2011
(46) 11.04.2011, Бюл. № 7, 2011 р.
(72) ОСИНСЬКИЙ ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ
(73) ОСИНСЬКИЙ ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ

2

(57) Спосіб лікування хворих на метастатичний рак грудної залози, що включає системну хіміотерапію із використанням модифікатора дії цитостатиків, який **відрізняється** тим, що як підсилювач дії хіміопрепаратів використовують 5 сеансів локальної гіпертермії на кожну з уражених метастазами зон регіонарних лімфатичних вузлів.

Заявка відноситься до галузі медицини, зокрема - до онкології і може бути використана при лікуванні хворих на метастатичний рак грудної залози.

Проблема лікування хворих на рак грудної залози, у яких після радикального оперативного втручання виникають метастази в регіонарні лімфатичні вузли, є актуальною для клінічної онкології, оскільки не існує стандартних методів і схем лікування хворих з цією патологією.

Сучасні методи лікування базуються на застосуванні системної хіміотерапії з/без променевої терапії уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів [1]. Після хірургічного видалення грудної залози з пухлиною змінюється анатомічна структура тканин, що оточують регіонарні лімфатичні вузли. Створити максимальну концентрацію цитостатиків у лімфатичних вузлах, уражених пухлинним процесом, та досягти максимального ефекту після системного введення хіміопрепаратів досить складно. Для місцевого лікувального впливу на уражені метастазами регіонарні лімфатичні вузли застосовують променеву терапію як самостійний метод, так і як модифікатор хіміотерапії. Проте її застосування часто обмежене через небезпеку променевих ускладнень: пухлинні верхньої долі легені, перикардит, променевий епітеліт [2].

Існують методики комбінованого лікування хворих з хіміотерапією у загальнотерапевтичних дозах та опроміненням уражених метастазами

регіонарних лімфатичних вузлів, що дозволяють вірогідно підвищити відсоток пухлинної регресії та поліпшити якість життя хворих [3]. Недоліком цієї методики є постпроменеві ускладнення, незначний відсоток позитивної відповіді пухлини та обмежена кількість сеансів опромінення на тлі хіміотерапії.

За прототип обрано методику застосування аутогемохіміотерапії, аутогемоімунотерапії і місцевого лікувального впливу на метастатично уражені лімфатичні вузли у хворих на місцевопоширений і дисемінований рак грудної залози (Пат. №2178294. RU. A61K31/00, A61P35/00. Спосіб лечения рака молочной железы/ Ростовский НИ онкологический институт. Сидоренко Ю.С., Бордюшков Ю.Н., Абрамова Н.А., и др. - з. №2000106822/14; заявл. 20.03.2000; опубл. 20.01.2002. Бюл. № 36, 2002), за якою через день (4-7 введення) вводили 5-10 мг метотрексату та 3 мл диклофенаку), які доповнювали 10 мл 0,5% розчину ріхлокаїну, як модифікатором, який застосовували місцево паратуморально та в м'які тканини на шляхах лімфовідтоку з грудної залози. Без перерви у лікуванні вводили протипухлинні препарати (2-3 курси за схемою CAMFV) у стандартних курсових дозах на аутокрові з 50 мг ріхлокаїну тричі на тиждень.

Позитивним у прототипі є те, що стандартну схему хіміотерапії проводять на фоні застосування модифікатора дії цитостатиків - ріхлокаїну.

Недоліком прототипу є те, що проведення хіміотерапії ускладнене через обколювання зони

(19) UA (11) 58442 (13) U

метастатичних лімфатичних вузлів та використання складної схеми застосування модифікатору.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на метастатичний рак грудної залози шляхом проведення 5 сеансів локальної гіпертермії на фоні внутрішньовенного введення хіміопрепаратів, що дозволить збільшити відсоток пухлинної регресії у метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлах та покращити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином:

Хворим, у яких було виконано хірургічне видалення грудної залози з приводу раку, а згодом виникли метастази у регіонарні лімфатичні вузли (надключичні, пахові), проводять хіміотерапію з використанням локальної гіпертермії на уражені ділянки.

Для проведення хіміотерапії використовують препарати платини (цисплатин, карбоплатин, платидіам). За наявності протипоказань до застосування препаратів платини, використовують препарати антрациклінового ряду (доксорубіцин, доксолам, келікс).

У 1-й день курсу лікування внутрішньовенно вводять препарати платини у дозі 25 мг/м² на 400 мл фізіологічного розчину. Сеанс локальної гіпертермії на ділянку уражених метастатичним процесом регіонарних лімфатичних вузлів починають через 30 хв. Локальну гіпертермію проводять на апараті, що здатний створити локальний нагрів тканин у межах 42-44°C. Враховуючи невеликі розміри метастатичних лімфатичних вузлів, використовують круглий електрод малого розміру діаметром 10 см. Електрод встановлюють так, щоб його центр збігався з центром метастатичного вузла. Сеанс локальної гіпертермії проводять протягом 60 хв при потужності 80-140 Вт, з величиною середньої поглинутої енергії 336,1 кДж й еквівалентною температурою у зоні нагріву 43,5-45,8°C.

Локальну гіпертермію проводять через добу по 5 сеансів на кожну з зон регіонарних лімфатичних вузлів, уражених метастатичним процесом.

Хіміотерапію препаратами платини проводять кожного третього дня до сумарної дози 120-160 мг.

При застосуванні ліпосомального доксорубіцину (келікс) введення проводять один раз на три тижні.

Локальну гіпертермію проводять через добу по 5 сеансів на кожну із зон регіонарних лімфатичних вузлів, уражених метастатичним процесом, та з урахуванням його здатності перебувати у плазмі до 256 год при періоді T_{1/2} виведення препарату з плазми близько 55 год.

За розробленою методикою проліковано 7 хворих.

Критеріями ефективності використання способу були зменшення розмірів уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів та поліпшення якості життя хворих.

Прикладами реалізації заявленого способу можуть вважатися наведені витяги з історії хвороб двох хворих.

І. Хвора Г., 1958 р.н., (історія хвороби №0019/09). Діагноз: Рак правої грудної залози,

рТ3N0M0, стадія IIIA (2002р.), прогресування захворювання, метастатичне ураження правого надключичного лімфовузла. Цитологічне заключення №5990 від 13.11.2002р. - аденокарцинома. У 2002р. була виконана операція - мастектомія за Пейті справа. У жовтні 2009 р. діагностовано прогресування захворювання, яке проявилось в метастатичному ураженні надключичних лімфатичних вузлів справа. При обстеженні в правій надключичній ямці пальпується щільний вузол 2×3 см, обмежено рухомий, зрощений з оточуючими тканинами, при рухах виникає біль у цій ділянці.

Хворій призначали курс хіміотерапії на тлі локальної гіпертермії. Внутрішньовенно вводили метотрексат по 50 мг у 1-й та 8-й день, цисплатин по 50 мг у 5-й, 12-й та 15-й день курсу лікування на тлі 5 сеансів локальної гіпертермії на ділянку правої надключичної ямки з метастатично ураженим лімфатичним вузлом, яку проводили через 30 хв після початку введення цитостатика. Сеанс локальної гіпертермії тривав упродовж 60 хв через добу, із середньою еквівалентною температурою у зоні лімфатичного вузла 45°C (43,5-45,8°C), потужністю 80-130 Вт, середня поглинута енергія - 336,1 кДж.

Ускладнень, пов'язаних з проведенням внутрішньовенної хіміотерапії та локальної гіпертермії, не зафіксовано. Відмічається поліпшення якості життя, збільшення рухливості лімфатичного вузла та зменшення больового синдрому після 2-го сеансу локальної гіпертермії. Контрольним обстеженням, проведеним через 1 місяць після закінчення лікування, встановлено зменшення розмірів метастатично ураженого надключичного лімфатичного вузла на 50%, що відповідає 1 см в діаметрі (часткова регресія пухлини). Хвора перебуває під динамічним спостереженням протягом 6 міс. без ознак прогресування процесу.

II. Хвора Б., 1957 р.н., (історія хвороби №0020/09). Діагноз: Рак правої грудної залози, рТ4N3M0, стадія IIIA (2007р.), прогресування захворювання, метастатичне ураження лівого надключичного лімфовузла та лімфатичних вузлів у лівій підпахвинній ділянці. Патогістологічне заключення №14627-30 від 02.11.2007р. - низкодиференційована аденокарцинома з фіброзом строми (скірп), з вродженням у грудний м'яз і шкіру залози. Множинні метастази у досліджених лімфатичних вузлах. У 2007р. була радикальна мастектомія справа з післяопераційним курсом аутоімунотерапії та променевої терапії. У листопаді 2009р. діагностовано прогресування захворювання з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів лівої надключичної і лівої підпахвинної ділянок. При обстеженні в лівій надключичній ямці пальпується щільний вузол 3×3 см, обмежено рухомий, зрощений з оточуючими тканинами. У лівій підпахвинній ділянці виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів у вигляді пухлинного конгломерату розмірами до 5×5 см у діаметрі, щільного, обмежено рухомого, безболісного. Хворій призначали курс хіміотерапії на тлі локальної гіпертермії. Внутрішньовенно вводили ліпосомальний доксорубіцин (келікс) по 60 мг у 1-й день і цисплатин по 50 мг у 2-й, 3-й та 4-й дні курсу лікування на тлі локальної гіпертермії по 5 сеансів на ділянку лівої надключи-

чної та підпахвинної ямки з метастатично ураженими лімфатичними вузлами, яку починали проводити через 30хв після введення цитостатику. Сеанс локальної гіпертермії проводили протягом 60хв через добу, спочатку 5 сеансів на підпахвинну ділянку, потім - на надключичну, з середньою еквівалентною температурою у зоні уражених лімфатичних вузлів 44,6°C (43,5-45,3°C), потужністю 90-130Вт, середня поглинута енергія - 398,2кДж.

Ускладнень, пов'язаних з проведенням внутрішньовенної хіміотерапії та локальної гіпертермії, не зафіксовано. Після 2 сеансу локальної гіпертермії відмічається поліпшення якості життя, збільшення рухомості лімфатичних вузлів та зменшення больового синдрому. Контрольним обстеженням, проведеним через 1 міс. після закінчення лікування, встановлено повне зникнення надключичного лімфатичного вузла (повна регресія пухлини), пухлинний конгломерат лімфатичних вузлів у лівій підпахвинній ділянці зменшився більш ніж на 50%, що відповідає 2см у діаметрі (часткова регресія пухлини). Хвора перебуває у задовільному стані під динамічним спостережен-

ням упродовж 10міс. без ознак прогресування процесу.

Джерела інформації:

1. Kataja V., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / V. Kataja., M. Castiglione. //Ann. Oncol. - 2008. - Vol. 19, suppl. 2.- P.11-13.

2. Онкология: национальное руководство/ под. ред. акад. В.И.Чиссова, М.И.Давыдова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 675С.

3. Singh G. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer / G. Singh, D. Singh, D. Gupta, B. Muralikrishna // J Surg. Oncol. - 1996. - Vol. 61, №1. - P.

4. Пат. №2178294. RU. А61К31/00, А61Р35/00. Способ лечения рака молочной железы / Ростовский НИ онкологический институт. Сидоренко Ю.С., Бордюшков Ю.Н., Абрамова Н.А., и др. - з. №2000106822/14; заявл. 20.03.2000; опубл. 20.01.2002. Бюл. №36, 2002. (прототип)