



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61210 (13) U
(51) МПК
A61N 5/10 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

1

(21) u201015840

(22) 28.12.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) СУХІНА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, СВИНАРЕНКО
АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, СУХІН ВЛАДИСЛАВ СЕР-
ГІЙОВИЧ, ГРАНОВСЬКА ГАННА ІГОРІВНА(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МЕДИЧ-
НОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П. ГРИГОР'ЄВА НАМН
УКРАЇНИ"(57) Спосіб комбінованого лікування операбельно-
го раку шийки матки, що включає радіохемотера-

2

пію та хірургічне лікування, який відрізняється тим, що хворим проводять передопераційне опромінення на малий таз сумарною осередкованою дозою не менше 30 Гр з паралельним прийомом препаратів фторпіримідинового ряду кожні 12 годин протягом усього циклу опромінення, далі хворим виконують радикальну гістеректомію та післяопераційне дистанційне опромінення до СОД 46 Гр з урахуванням дози передопераційного опромінення, а при виявленні метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів проводять три цикли ад'ювантної поліхемотерапії.

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

До недавнього часу хворі на місцевопоширені форми РШМ переважно більшістю підлягали лише самостійному променевому, рідше хемопроменевому або симптоматичному лікуванню. Показники тривалої виживаності не перевищували 55-60 %.

Сучасний рівень онкології, променевої терапії та радіобіології дозволяє по-новому підійти до розв'язання цієї проблеми, значно розширити контингент хворих, що підлягають радикальному лікуванню та поліпшити результати лікування. Одним з перспективних у цьому плані напрямків є передопераційне променеве лікування класичним фракціонуванням до сумарної осередкової дози (СОД) 20-30 Гр з подальшим оперативним втручанням, унаслідок переведення пухлини до операбельного стану [Гранов А. М. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / А. М. Гранов, В. Л. Винокуров // СПб. - 2002 г. - 350 с].

Спосіб дозволяє зменшити частоту місцевого рецидивування, але не дозволяє повністю припинити дисемінацію пухлинних клітин під час оперативного втручання. В результаті зменшується безрецидивна виживаність хворих.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та за ефектом, що досягається, є спосіб комбінованого лікування операбельного

РШМ, який включає радіохемотерапію та хірургічне лікування [Пат. 2174020 Российская Федерация, МПК 9 A61N5/00, A61K31/282. Способ лечения рака шейки матки IB2-III стадий / заявитель и патентообладатель НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. - № 2000119682/14; заявл. 24.07.00; опубл. 27.09.01]. Передопераційне дистанційне опромінення на малий таз в СОД 20-30 Гр та паралельне введення цисплатини 30 мг щотижня до сумарної дози 120 мг дозволили дещо поліпшити безрецидивну виживаність.

Проте даний спосіб не дозволив значно підвищити ступінь регресії пухлинозміненної шийки матки. Цей факт зумовив низьку безрецидивну виживаність та високу частоту виявлення рецидивів.

В основу корисної моделі поставлено завдання розробки способу комбінованого лікування операбельного РШМ, у якому дистанційне опромінення на малий таз у СОД не менше 30 Гр з паралельним прийомом препаратів фторпіримідинового ряду кожні 12 год протягом усього циклу опромінення дозволить збільшити ступінь регресії пухлинозміненної шийки матки, що забезпечить збільшення безрецидивної виживаності хворих.

Поставлене завдання вирішується таким чином: у відомому способі комбінованого лікування операбельного РШМ, що включає радіохемотерапію та хірургічне лікування, згідно з корисною моделлю, хворим проводять передопераційне опромінення на малий таз у СОД не менше 30 Гр з

(19) UA (11) 61210 (13) U

паралельним прийомом препаратів фторпіримідинового ряду кожні 12 годин протягом усього циклу опромінення, далі хворим виконують радикальну гістеректомію та післяопераційне дистанційне опромінення до СОД 46 Гр з урахуванням дози передопераційного опромінення, а в разі виявлення метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів проводять три цикли ад'ювантної поліхемотерапії.

Радіохемотерапія пухлинозміненої шийки матки за схемою: опромінення на малий таз до СОД не менше 30 Гр з паралельним прийомом препаратів фторпіримідинового ряду кожні 12 год протягом усього циклу опромінення дозволить підвищити відсоток пошкоджених пухлинних клітин, що збільшує ступінь регресії пухлинозміненої шийки матки.

Прийом препаратів фторпіримідинового ряду кожні 12 год протягом усього циклу опромінення потрібен для підтримки постійної концентрації препаратів у крові, що в результаті підвищує ступінь регресії пухлинозміненої шийки матки.

Спосіб, що заявляється, здійснюється таким чином.

Хворим проводили курси радіохемотерапії: передопераційне дистанційне опромінення на малий таз у СОД не менше 30 Гр з паралельним прийомом препаратів фторпіримідинового ряду (наприклад, кселода та фторафур) кожні 12 год протягом усього циклу опромінення. Далі хворим проводили радикальну гістеректомію з подальшим патоморфологічним аналізом операційного матеріалу. Після операції проводили дистанційне опромінення до СОД 46 Гр з урахуванням дози передопераційного опромінення. При виявленні метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів проводили три цикли ад'ювантної поліхемотерапії за схемою: цисплатин 100 мг/м² 1, 3 доба; блеоцин 15 мг 1, 3 доба; 5-Fu 500 мг/м² 1, 8 доба; циклофосфан 0,4 в/м через добу чотири рази.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора А., 47 років (іст. хв. № 42110), була госпіталізована у відділення онкогінєкології ДУ «ІМР АМН України» 11.11.2003 з діагнозом: рак шийки матки ІІА Т2аNxM0, гістологічно - плоскоклітинний низькодиференційований рак.

При огляді встановлено: шийка матки бочкоподібно збільшена, в ділянці зовнішнього зів'я пухлинні розростання, відмічена інфільтрація парацервікальної клітковини. При комп'ютерній томографії метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено. Початковий об'єм пухлинозміненої шийки матки склав 105,0 мм³.

Хворій проведено передопераційний курс хемопроменевої терапії згідно зі способом, що заявляється: опромінення в СОД 30 Гр із застосуванням препарату фторпіримідинового ряду кселоди по 500 мг кожні 12 годин рег ос протягом усього курсу опромінення, після якого об'єм пухлинозміненої шийки матки склав 34,6 мм³. Потім хворій

проведена радикальна гістеректомія за Вертгеймом. При патоморфологічному дослідженні виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів при плоскоклітинному низькодиференційованому раці, що поширюється на цервікальний канал. При цьому дослідженні кількість неушкоджених життєздатних клітин склала 13,5 %.

Післяопераційний діагноз: рак шийки матки ІВ Т1bNxM0. У післяопераційному періоді хворій проведено опромінення до СОД 46 Гр з урахуванням дози передопераційного опромінення та три цикли ад'ювантної поліхемотерапії за схемою: цисплатин 100 мг/м² 1, 3 доба; блеоцин 15 мг 1, 3 доба; 5-Fu 500 мг/м² 1, 8 доба; циклофосфан 0,4 в/м через добу чотири рази.

Хвора спостерігається протягом чотирьох років без метастазів і рецидивів.

Приклад 2. Хвора С., 29 років (іст. хв. № 57340), була госпіталізована у відділення онкогінєкології ДУ «ІМР АМНУ» 07.02.2007 з діагнозом: рак шийки матки ІВ Т1bNxM0, гістологічно - плоскоклітинний незроговілий рак. Під час огляду: шийка матки з ерозійною поверхнею в ділянці зовнішнього зів'я, кривавить при доторканні. При комп'ютерній томографії метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено, об'єм пухлинозміненої шийки матки склав 70,5 мм³.

Хворій проведено передопераційний курс хемопроменевої терапії згідно зі способом, що заявляється: опромінення в СОД 30 Гр із застосуванням фторафур по 400 мг кожні 12 годин рег ос протягом усього курсу опромінення, після якого об'єм пухлинозміненої шийки матки склав 23,4 мм³. Хворій проведена радикальна гістеректомія за Вертгеймом. При патоморфологічному дослідженні діагностовано плоскоклітинний незроговілий рак, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено.

При електронномікроскопічному дослідженні кількість неушкоджених життєздатних клітин склала 14,3 %.

Післяопераційний діагноз: рак шийки матки ІВ Т1bN0M0. Після операції проведено стандартний курс променевої терапії до СОД 16 Гр, що з урахуванням передопераційного курсу склало 46 Гр. Хвора спостерігається протягом 3,5 року без ознак рецидиву і метастазів захворювання.

За способом, який заявляється, проліковано 24 хворих на РШМ стадій Т1-2N0-1M0, впродовж 3 років у 3 із 24 хворих (12,5 %) виявлено локорегіонарний рецидив. Безрецидивна 3-річна виживаність склала при Т2N0M0 - 91,7 % (9 хворих із 12 живі без ознак рецидивування та метастазування); Т1-2N1M0 - 83,3 % (8 хворих із 12 живі без ознак рецидивування та метастазування).

Для доказу переваг способу комбінованого лікування операбельного РШМ, який заявляється, перед відомим способом, був проведений порівняльний аналіз результатів їх застосування. Результати порівняльного аналізу наведено в таблиці.

Таблиця

Результати лікування хворих на РШМ

Показник	Спосіб комбінованого лікування операбельного РШМ	
	що заявляється (n = 24)	за прототипом (n = 23)
Частість виявлення життєздатних пухлинних клітин, %	14,3	33,3
Ступінь регресії пухлинозміненої шийки матки після радіохемотерапії	зменшення об'єму шийки матки на 67 %	зменшення об'єму шийки матки на 40 %
Частість виявлення рецидивів, %	12,5	17,4
Безрецидивна 3-річна виживаність, %		
стадія T2N0M0 (n=12)	91,7	78,3
стадія T1-2N1M0 (n=12)	83,3	60,9

Порівняльний аналіз, наведений в таблиці, свідчить про те, що реалізація способу, що заявляється, дозволяє:

- зменшити частість виявлення рецидивів (з 17,4 до 12,5 %) та частоту виявлення життєздатних пухлинних клітин (з 33,3 до 14,3 %);
- підвищити ступінь регресії пухлинозміненої шийки матки за рахунок зменшення її об'єму після

радіохемотерапії (на 67 проти 40 %) та безрецидивну 3-річну виживаність у хворих зі стадією T2N0M0 до 91,7 проти 78,3 % та у хворих зі стадією T1-2N0-1M0 до 83,3 проти 60,9 %.

Таким чином, використання способу лікування операбельного РШМ, що заявляється, забезпечує покращення локорегіонарного контролю та збільшення безрецидивної виживаності хворих.