



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74744 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61M 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

(21) 20041209888

(22) 02.12.2004

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Смоланка Іван Іванович, Галахін Костянтин  
Олександрович, Лигирда Ольга Федорівна(73) Інститут онкології Академії медичних наук  
України

(56) UA 61542, 17.11.2003

RU 93048505 A, 20.04.1996

Поддубная И.В. Лекарственная терапия злокаче-  
ственных опухолей (современное состояние и пер-  
спективы) // РМЖ. - 1998. - Т. 6, №10

2

Клиническая хирургия/ Под ред. Р.Конден,  
Л.Найхус. Глава 21. Хирургическое лечение и хи-  
миотерапия опухолей. Ф.Редлих, Р.Осман. Пер с  
анг. О.А.Гусева и др. - М.: Практика, 1998

UA 25542 A, 25.12.1998

UA 54001 A, 17.02.2003

(57) Спосіб лікування хворих на місцевопошире-  
ний рак молочної залози, що включає курси неоад-  
'ювантної поліхіміотерапії, який **відрізняється**  
тим, що проводять регіонарну селективну внутрі-  
шньоартеріальну поліхіміотерапію в поєднанні з  
внутрішньоартеріальним введенням препаратів  
кальцію за 20 хвилин до хіміотерапії.

Винахід відноситься до галузі медицини, а са-  
ме до онкології і може бути використаний при ліку-  
ванні хворих на місцевопоширений рак молочної  
залози.

На початковому етапі протипухлинного ком-  
плексного лікування місцевопоширеного раку  
молочної залози з метою зменшення ступеню  
розповсюдженості пухлинного процесу, а також  
збільшення девіталізуючого ефекту лікування  
необхідно проведення неоад'ювантної  
поліхіміотерапії з послідовним хірургічним  
лікуванням. В залежності від ступеню  
розповсюдженості основного пухлинного процесу  
в молочної залозі неоад'ювантна поліхіміотерапія  
проводиться системно (внутрішньовенно) по схемі  
CMF (пиклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил)  
або по схемі CAMF (циклофосфан, метотрексат, 5-  
фторурацил + антрацикліни (адриабластин,  
доксорубоміцин, фарморубоміцин)). Відомий класи-  
чний варіант неоад'ювантної поліхіміотерапії по  
схемі CMF включає 8-ний курс лікування  
внутрішньом'язово по 100 мг/м<sup>2</sup> циклофосфана +  
на 1-й та 8-й дні внутрішньовенно по 40 мг/м<sup>2</sup> ме-  
тотрексату та 600 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилу. При схемі  
CAMF до попереднього режиму хіміотерапії  
додається антрацикліни (адриабластин,  
доксорубоміцин) в дозі 30-40 мг/м<sup>2</sup> [1].

При даному режимі та способі введення  
хіміопрепаратів спостерігають наступні негативні

явища: диспепсія (нудота, блювота), лейкопенія  
різного ступеню, алопеція.

За останні роки доведено більшу ефективність  
та доцільність неоад'ювантної регіонарної  
внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії за допо-  
могою катетеризації внутрішньої грудної артерії  
[1,2]. Даний спосіб лікування зменшує ступінь  
розповсюдженості пухлинного процесу за рахунок  
безпосереднього потрапляння хіміопрепаратів в  
тканини ураженої молочної залози.

За найближчий аналог нами взято спосіб  
лікування хворих на рак молочної залози за  
Г.В.Бондарем та співаторами, який полягає в  
проведенні внутрішньоартеріальної регіонарної  
поліхіміотерапії шляхом катетеризації грудинно-  
акроміальної артерії. [Патент №54001, UA. 7 МПК  
A 61 B 17/00. / Бондар Г.В., Седаков І.Є., Смирнов  
В.М., Шепляков М.М. Донецький обласний дис-  
пансер.-3.№97052141. Заявл. 16.04.2002р. Опубл.  
17.02.2003р. Спосіб неоад'ювантної  
внутрішньоартеріальної хіміотерапії при  
захворюванні на рак молочної залози].

Позитивним в найближчому аналізі є те, що  
цей спосіб проведення неоад'ювантної  
поліхіміотерапії є селективним, тобто  
хіміопрепарати діють безпосередньо в ураженому  
пухлинною органі, що скорочує до мінімуму процент  
побічних ефектів і небажаних явищ при макси-  
мально ефективній позитивній терапевтичній дії на

(11) 74744 (13) C2  
(19) UA

пухлину молочної залози.

Суттєвим недоліком цього способу є обмеження можливості девіталізуючого ефекту хіміопрепаратів на клітини пухлини. При необхідності посилення режиму поліхіміотерапії регіонарне селективне введення антрациклінів або препаратів платини викликає некрози шкіри та підшкірної жирової клітковини молочної залози, що ускладнює, а іноді робить неможливим проведення радикальної мастектомії.

В основу винаходу поставлено задачу - удосконалити спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак молочної залози шляхом застосування передопераційної регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з попереднім внутрішньоартеріальним введенням препаратів кальцію, як модифікаторів та синхронізаторів протипухлинної дії хіміопрепаратів, що дає можливість покращити об'єктивну відповідь на лікування, зменшити ступінь розповсюдженості пухлинного ураження молочної залози та призведе до максимального девіталізуючого ефекту поліхіміотерапії.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Хворій проводиться катетеризація внутрішньої грудної артерії на ураженій стороні. Під загальним знеболенням на стороні ураження в проекції перетину реберної дуги і медіального краю прямого м'язу живота косим розтином паралельно реберній дузі розтинається шкіра, підшкірна жирова клітковина та поверхневий листок апоневрозу прямого м'язу живота.

Волокна прямого м'язу живота обережно розділяються до внутрішнього листка апоневрозу. Виділяється і мобілізується верхня епігастральна артерія, дистальний кінець артерії перев'язується, а в проксимальний за допомогою судинорозширювача вводиться катетер в основний стовбур внутрішньої грудної артерії до рівня хряща 1 ребра, відстань до якого вимірюється заздалегідь. Судина над катетером перев'язується. Рана пошарове ушивається з виведенням катетера назовні через контапертуру і фіксуванням його до шкіри вузловим швом. Катетер промивається 1 мл розчину гепарину.

Безпосередньо за 20 хвилин до проведення внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії щодня в катетер вводиться 5 мл 10% розчину глюконату кальцію з подальшим введенням хіміопрепаратів по схемі CMF в стандартних терапевтичних дозах. Сеанс внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії проводиться за допомогою апарата "Injectomat cр-PS". При необхідності курси поліхіміотерапії з попереднім введенням 10% розчину глюконату кальцію проводяться кожні 3 тижні. Після закінчення неоад'ювантної поліхіміотерапії при досягненні максимальної об'єктивної відповіді на неоад'ювантне лікування проводиться операція - радикальна мастектомія. Таким чином, проводиться поліхіміотерапія в повному обсязі при мінімальних побічних явищах та небажаних ефектах і досягається максимальна девіталізація тканини пухлини молочної залози.

Прикладами використання заявленого винаходу можуть вважатися витяги з 2-х історій хвороб:

1. Хвора Г., 1951 року народження. Історія

хвороби № 2155/04.

Після обстеження встановлено діагноз: рак правої молочної залози T3N2MO. стадія IIIa, кл.гр. II.

Об'єктивно: на межі верхніх квадрантів правої молочної залози пальпується пухлиноподібне утворення до 5,0 см в діаметрі, без чітких контурів, щільного характеру, із підтягуванням шкіри над пухлиною. В правій підпахвинній ділянці пальпується малорухомий конгломерат збільшених лімфатичних вузлів розміром до 2,5 см в діаметрі, спаянних між собою, безболісний при пальпації.

Цитологічний висновок: № 1409/04 (18.03.2004) - елементи залозистої карциноми.

Мамографія (6.03.2004): Рак правої молочної залози з метастазами в підпахвинні лімфатичні вузли.

Комбіноване лікування було розпочато з неоад'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у поєднанні з попереднім регіонарним введенням глюконату кальцію. 22.03.2004. виконана катетеризація правої внутрішньої грудної артерії. З 23.03. по 31.03.2004 року проведено внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів дозатором лікарських речовин. Щодня перед дозованим регіонарним введенням хіміопрепаратів внутрішньоартеріально вводилося по 5 мл 10% розчину глюконату кальцію. Курс лікування склав 9 днів. Сумарна доза введених препаратів: метотрексат - 120 мг, циклофосфан - 2г, 5-фторурацил - 2,5 г, глюконат кальцію - 45 мл на один курс лікування. Хворій провели 2 курси лікування, після чого катетр залишили для проведення ад'ювантної поліхіміотерапії після операції. Після проведеного лікування зареєстрована резорбція розмірів пухлини в молочній залозі на 60-70%, щільність пухлинної тканини значно зменшилася, спаянність з навколишніми тканинами зменшилася, в правій підпахвинній ділянці конгломерат збільшених лімфатичних вузлів зменшився в розмірах на 50%, став рухомий, не спаяний з навколишніми тканинами, що покращило проведення оперативного втручання в максимальному об'ємі.

Під час проведення лікування не було зафіксовано підвищення рівня кальцію в сировотці крові, а також місцево-подразнюючої дії препаратів кальцію.

03.06.2004. виконана радикальна мастектомія по Мадену правої молочної залози.

ПГЗ:№13646-58/04 (10.06.2004) Інфільтруюча карцинома молочної залози після лікування з явищами вираженого лікувального патоморфозу, лімфоїдної інфільтрації. В 5-ти з 10-ти лімфатичних вузлах - метастази раку.

2. Хвора Р., 1965 року народження. Історія хвороби № 3153/04.

Після обстеження встановлено діагноз: рак лівої молочної залози T2N2MO, стадія IIIa, кл.гр. II.

Цитологічний висновок: № 522-27 (від 23.04.2004) - в досліджуваному матеріалі визначаються елементи залозистої карциноми. В пункції з лімфатичних вузлів - метастази залозистої карциноми.

Мамографія (16.03.2004): Рак лівої молочної

залози (визначається пухлина до 2,5 см в діаметрі неправильної форми з бугристими контурами, спікулами, "дорожкою до соска", мікрокальцинатами).

27.04.2004 року проведена операція - катетеризація лівої внутрішньої грудної артерії.

З 28.04.2003 року розпочато лікування. Проводили внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів дозатором лікувальних речовин з попереднім внутрішньоартеріальним введенням по 5мл 10% розчину кальцію глюконату щодня за 20 хвилин до проведення хіміотерапії. Курс лікування склав 9 днів. Сумарна доза введених препаратів: метотрексат - 120 мг, циклофосфан - 2г, 5-фторурацил - 2,5 г, глюконат кальцію - 45 мл 10% розчину на один курс лікування. Хворий проведено 2 курси лікування з інтервалом в 3 тижні. У хворої після лікування пальпаторно та рентгенологічно розміри пухлини значно зменшилися - резорбція пухлини до 40-50%, регіонарні лімфовузли пальпаторно не виявлялися, що дало можливість провести наступний етап комбінованого лікування - радикальну мастектомію.

30.06.2004. радикальна мастектомія по Пейті зліва.

ПГЗ: №16074-86/04 (8.07.2004.) У видаленій молочній залозі макро- та мікроскопічне пухлина не визначається. Дольково-протоковий фіброаденоматоз молочної залози з вираженою внутрішньодольковою і перидуктальною запальною проліферацією, вогнищами дисплазії. В 10-ти лімфатичних вузлах метастази раку не визнача-

ються.

Ускладнень не було.

За представленою методикою з використанням поєднаного внутрішньоартеріального селективного введення поліхіміотерапії з попереднім регіонарним введенням препарату кальцію (глюконат кальцію) проведено лікування 11 хворим. В усіх випадках зареєстровано об'єктивно та за допомогою мамографії значну резорбцію або частковий регрес первинної пухлини та регіонарних метастатичних лімфовузлів, що дало можливість провести неoad'ювантне лікування з максимальною об'єктивною відповіддю, а також виконати радикальне хірургічне втручання при місцевопоширеному раку молочної залози. За час спостереження даних за прогресування або рецидиву захворювання не виявлено.

Джерела інформації:

1. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей, - М.-1995.- 309 с.

2. Тарутінов В.І., Югінов О.Г., Скляр С.Ю., Тельний В.В. Неoad'ювантна селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія місцевопоширених форм раку молочної залози // Методичні рекомендації, - Київ, - 2002.-16с.

3. Патент №54001, UA. 7 МПК А 61 В 17/00. / Бондар Г.В, Седаков І.Є, Смирнов В.М, Шепляков М.М. (UA). - 3.№ 97052141. Заявл. 16.04.2002р. Опубл. 17.02.2003р. Спосіб неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при захворюванні на рак молочної залози (прототип).