



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75485 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61N 5/00
A61K 31/505
A61K 31/185
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВО ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

1

(21) 20040604677
(22) 15.06.2004
(24) 17.04.2006
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.
(72) Курило Галина Омелянівна, Іванкова Валентина Степанівна, Шевченко Галина Миколаївна
(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
(56) Российский онкологический журнал, 1998. - № 1.- С. 11 - 14
Вісн.асоц.акушерів - гінекол. України, 2001. - № 2.- С. 43 - 47
UA A 59044 15.08.2003
(57) Спосіб лікування місцево поширених форм раку шийки матки, що включає поєднану промене-

2

ву та хіміотерапію із застосуванням цитостатичних препаратів 5-фторурацилу та метотрексату, який **відрізняється** тим, що 5-фторурацил в дозі 350 мг/м² вводять внутрішньовенно щоденно протягом 5 днів до початку опромінення курсовою дозою 2,5 – 3 г, а після дводенної перерви проводять дистанційну променеву терапію на ділянку малого таза двома етапами фракціями по 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної дози 50 Гр на фоні лімфотропного введення метотрексату у дозі 10 мг/м² двічі на тиждень до сумарної дози 40 мг/м², і додатково другий етап опромінення включає курс брахітерапії сумарною дозою 40 – 50 Гр по 10 Гр 1 раз на тиждень.

Винахід належить до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використана у хіміопроменевому та променевому методах лікування місцево-поширених форм раку шийки матки (РШМ).

Променева терапія для більшості хворих з місцево-поширеними формами РШМ (ІІв-ІІІ стадії) виступає не тільки як основний, але, у більшості випадків, як єдино можливий метод лікування. Проте, використання підвищених доз опромінення при проведенні променевої терапії (ПТ) призводить до пошкодження тканини та органів малого таза, а це, у свою чергу, лімітує подальше підвищення дози. У зв'язку з цим, інтенсивно вивчаються можливості впровадження у широку клінічну практику хіміотерапевтичного лікування і поєднання його з променевою терапією для підсилення радіаційного ефекту [1].

У процесі тривалих досліджень виявлено, що пухлина більш чутлива до хіміотерапії, якщо її проводити перед променевою терапією. У зв'язку з цим зменшення об'єму пухлини за рахунок хіміотерапії (ХТ) може призвести до підвищення ефективності ПТ, яка проводиться одразу після ХТ [2]. Однак ХТ як самостійний метод при даній

локалізації мало ефективна у зв'язку із резистентністю до ХТ плоскоклітинного раку.

На сьогоднішній день немає єдиної думки щодо режимів ХТ, однак за даними багатьох зарубіжних авторів [2, 3, 4] одночасне призначення ПТ і цитостатичних препаратів задовільно переноситься пацієнтками і, що дуже важливо, зменшує частоту місцевого рецидивування.

У схемах хіміопроменевої терапії, що застосовується для лікування місцево-поширених форм РШМ, використовуються такі препарати як 5-фторурацил (5-ФУ) та метотрексат (МТХ). Дія 5-ФУ базується на тому, що він володіє великою структурною схожістю з природними метаболітами. В організмі він утворює 5-фтордезоксидирилат, який, у свою чергу, утворює потрібний комплекс ковалентних зв'язків з ферментом тимидилатсинтетазою і його кофактором (конкурентним інгібітором цього ферменту). В результаті порушується синтез тимидинових нуклеотидів. 5-ФУ специфічно діє у S фазі клітинного циклу.

Дія МТХ, як антифолатного препарату, пов'язана зі здатністю останнього блокувати фолієву кислоту, яка бере участь в утворенні ДНК,

(13) C2

(11) 75485

(19) UA

РНК та синтезі білка. МТХ проявляє потенціюючу дію на 5-ФУ, що дає поштовх до їх одночасного використання.

Прототипом поданої заявки є робота Розенко Л.Я. та Рубцова В.Р. [Л.Я. Розенко, В.Р. Рубцов. Эндолимфатическая химиотерапия в сочетании с лучевым лечением рака шейки матки // Российский онкологический журнал. - 1998. - №1. - С. 11-14.], у якій викладена методика лікування 129 хворих на рак шийки матки у стадії Т3NXM0. Лікування розпочинали із двократного введення в лімфатичні судини нижніх кінцівок 5-10 мг метотрексату з інтервалом у 7-10 днів. Поєднана променева терапія проводилась у загальноприйнятому режимі з чергуванням доз від зовнішнього та внутрішньопорожнинного ^{60}Co -компонентів. Автори сповіщають про клінічне видужання 72,4% хворих, та 27,6% - покращання стану.

Позитивним у наведеному способі лікування є можливість введення безпосередньо у лімфатичне русло метотрексату, що створює високу концентрацію хіміопрепарату у пухлинному вогнищі.

Недоліками прототипу, на наш погляд, є складність катетеризації лімфатичних судин нижніх кінцівок через їх малий діаметр, а також високу травматизацію судин при введенні хіміопрепаратів.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалити спосіб лікування місцево-поширених форм РШМ шляхом внутрішньовенного введення 5-ФУ протягом 5 днів до опромінення, з наступною дистанційною променевою терапією (ДПТ) на фоні лімфотропного введення метотрексату, що дозволить зменшити перифокальне запалення, прискорити процес резорбції пухлини, покращити безпосередні та віддалені результати лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Хворим до початку дистанційної променевої терапії (ДПТ) щоденно, протягом 5 днів, проводяться внутрішньовенні інфузії 5-ФУ в дозі 350 мг/м². Тривалість інфузії - 4-5 годин. Курсова доза складає 2,5-3 г. Після дводенної перерви хворим двічі на тиждень лімфотропно вводиться МТХ у дозі 10 мг/м². Курсова доза складає 40 мг/м². Лімфотропне введення проводиться шляхом накладання манжетки від тонометра на нижню третину стегна, нагнітання повітря у ній до встановлення тиску 40 мм. рт. ст. та підшкірного введення МТХ на внутрішній ділянці гомілки. Манжетка знімається через 2 години. Одночасно з лімфотропним введенням МТХ проводиться ДПТ ділянки малого тазу. Променева терапія проводиться за наступною схемою: на 1-му етапі ДПТ здійснюється опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ^{60}Co (Е-1,25 МеВ) або гальмівним фотонним випромінюванням (Е-6 МеВ) на лінійному прискорювачі МЕВАТРОН. Сумарна осередкова доза (СОД) складає 20 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр х 5 разів на тиждень за 10 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжується на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 50 Гр, разова доза складає 2,2-2,5 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. До початку променевого лікування хворим проводиться топо-

метрична підготовка. Розміри полів опромінення залежать від поширеності процесу, а також від індивідуальних анатомічних особливостей і коливаються в межах 12-16 см х 14-16 см.

Брахітерапія на II-му етапі лікування здійснюється на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ^{60}Co . Сумарна доза на т. А складає 40-50 Гр, режим фракціонування 10 Гр х 1 раз на тиждень за 4-5 фракцій. Доза в т. В від кожного сеансу брахітерапії складає 2,5 Гр.

У такий спосіб проліковано більше 40 хворих. Описана схема хіміопроменевої терапії використовується для пацієнтів переважно з екзофітною і змішаною формою росту пухлини та залученням до пухлинного процесу піхви.

Прикладами конкретного виконання способу лікування можуть бути витяги з 2 історій хвороб.

Приклад № 1. Хвора Л.О.С., 68 р. Історія хвороби № 6302/99.

Діагноз - рак шийки матки III стадії (Т3NOM0), клінічна група II, екзофітна форма росту пухлини з переходом на стінки піхви та з паракольпальним інфільтратом клітковини справа. Цитологічне дослідження № 10331 від 27.10.99. - плоскоклітинний рак. До лікування розміри шийки матки складали 43х20х38 мм, тіла матки 46х33х45 мм. Лікування проводилось за розробленою методикою.

Хворій до початку дистанційної променевої терапії (ДПТ) щоденно, протягом 5 днів, проводились внутрішньовенні інфузії 5-ФУ в дозі 350 мг/м². Тривалість інфузії - 4-5 годин. Курсова доза складала 2,5. Після дводенної перерви хворій двічі на тиждень лімфотропно вводили МТХ у дозі 10 мг/м². Курсова доза складала 40 мг/м². Лімфотропне введення проводилось шляхом накладання манжетки від тонометра на нижню третину стегна, нагнітання повітря у ній до встановлення тиску 40 мм. рт. ст. та підшкірного введення МТХ на внутрішній ділянці гомілки. Манжетку знімали через 2 години. Одночасно з лімфотропним введенням МТХ проводилась ДПТ ділянки малого тазу. Опромінення проводилось за наступною схемою: на 1-му етапі ДПТ здійснювалось опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ^{60}Co (Е-1,25 МеВ). Сумарна осередкова доза (СОД) складала 20 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр х 5 разів на тиждень за 10 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжувалась на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 50 Гр, разова доза складала 2,2 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення малого тазу склали 16х16 см. Топометрична підготовка проводилась на симуляторі сеансу опромінення.

Брахітерапія на II-му етапі лікування здійснювалась на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ^{60}Co . Сумарна доза на т. А складала 40 Гр, режим фракціонування 10 Гр х 1 раз на тиждень за 4 фракції. Доза в т. В від кожного сеансу брахітерапії складала 2,5 Гр.

Після закінчення I етапу хіміопроменевої терапії, на основі даних клінічного та сонографічного досліджень, об'єм пухлини зменшився у 1,5 рази. Розміри шийки матки складали 46х31х43 мм, тіла матки 68х40х43 мм. Після за-

вершення курсу променевого лікування розміри шийки та тіла матки відповідали нормальним анатомічним і складали: шийки матки 34x26x32 мм, тіла матки - 44x34x36 мм.

Приклад № 2. Хвора К.О.Ф., 69 р. Історія хвороби № 6279/99.

Діагноз - рак шийки матки III стадії (T3N0M0), клінічна група II, екзофітна форма росту пухлини з переходом на стінки піхви та з паракольпальними інфільтратами клітковини. Цитологічне дослідження № 8043 від 22.10.99. - плоскоклітинний рак з некрозами. До лікування розміри шийки матки складали 35x31x24 мм, тіла матки 31x21x32 мм. Лікування проводилось за розробленою методикою.

Хворій до початку дистанційної променевої терапії (ДПТ) щоденно, протягом 5 днів, проводились внутрішньовенні інфузії 5-ФУ в дозі 350 мг/м². Тривалість інфузії - 4-5 годин. Курсова доза складала 2,5. Після дводенної перерви хворій двічі на тиждень лімфотропно вводили МТХ у дозі 10 мг/м². Курсова доза складала 40 мг/м². Лімфотропне введення проводилось шляхом накладання манжетки від тонометра на нижню третину стегна, нагнітання повітря у ній до встановлення тиску 40 мм. рт. ст. та підшкірного введення МТХ на внутрішній ділянці гомілки. Манжетку знімали через 2 години. Одночасно з лімфотропним введенням МТХ проводилась ДПТ ділянки малого тазу. Опромінення проводилось за наступною схемою: на 1-му етапі ДПТ здійснювалось опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ⁶⁰Co (E-1,25 MeV). Сумарна осередкова доза (СОД) складала 20 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр x 5 разів на тиждень за 10 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжувалась на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 50 Гр, разова доза складала 2,2 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення малого тазу склали 16 x 16 см. Топометрична підготовка проводилась на симуляторі сеансу опромінення.

Брахітерапія на II-му етапі лікування здійснювалась на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ⁶⁰Co. Сумарна доза на т. А складала 40 Гр, режим фракціонування 10 Гр x 1 раз на тиждень за 4 фракції. Доза в т. В від кожного сеансу брахітерапії складала 2,5 Гр.

Після закінчення I етапу хіміопроменевої терапії, на основі даних клінічного та сонографічного досліджень, об'єм пухлини зменшився, а розміри шийки матки склали 30x20x22 мм, тіла матки - 28x19x26 мм. Після закінчення курсу променевої терапії розміри шийки матки становили 28x20x21 мм, тіла матки - 28x18x24 мм.

Таким чином, заявлений спосіб лікування місцево-поширених форм раку шийки матки дає змогу досягти значної регресії пухлини шийки матки уже на першому етапі лікування за рахунок використання хіміопрепаратів, які посилюють протиопухлинну дію променевої терапії.

Джерела інформації:

1. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // *Semin. Oncol.* - 1994 - Vol. 21(1). - P. 47-53.
2. Verschraegen C. Hematology // *Oncology clinics of North America.* - 1999. - Vol. 13, №1. - P. 290-303.
3. Keys H, Bundy B, Stehman f, et al. A comparison of weekly cisplatin during radiation therapy versus irradiation alone each followed by adjuvant hysterectomy in bulky stage IB cervical cancer: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1154-1161.
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomized Radiation Therapy Oncology Group Clinical Trial // *N. Engl. J. Med.* - 1999. - Vol. 340. - P. 1137-1143.
5. Розенко Л.Я., Рубцов В.Р. Эндолимфатическая химиотерапия в сочетании с лучевым лечением рака шейки матки // *Российский онкологический журнал.* - 1998. - №1. - С. 11-14 (прототип).