



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75487** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61N 5/00
A61K 33/24
A61K 31/505
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

1

(21) 20040604682
(22) 15.06.2004
(24) 17.04.2006
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.
(72) Іванкова Валентина Степанівна, Курило Галина Омелянівна, Шевченко Галина Миколаївна, Хруленко Тетяна Валеріївна
(73) Інститут онкології Академії медичних наук України
(56) Вопросы онкологии, 1999. - Т. 45. - № 4. - С. 420-423
UA A 52343 16.12.02
(57) Спосіб лікування хворих на поширені форми раку шийки матки, що включає поєднану промене-ву та хіміотерапію із застосуванням цитостатичних

2

препаратів 5-фторурацилу та цисплатину, який **відрізняється** тим, що 5-фторурацил в дозі 350 мг/м² вводять пролонгованою 4-5 годинною інфузією внутрішньовенно щоденно протягом 5 днів до початку опромінення курсовою дозою 2,5-3 г, а після дводенної перерви перші три сеанси першого етапу дистанційної променевої терапії на ділянку малого тазу проводять фракціями по 2 Гр 5 разів на тиждень сумарною дозою 30 Гр на фоні 1,5-2 годинної внутрішньовенної інфузії цисплатину у дозі 20 мг/м² курсовою дозою 90 мг, другий етап опромінення додатково включає курс брахітерапії сумарною дозою 40-50 Гр по 10 Гр один раз на тиждень.

Винахід належить до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використана у хіміопроменевому та променевому методах лікування хворих на поширені форми раку шийки матки (РШМ).

На сьогоднішній день лікування хворих на поширені форми РШМ переживає значні зміни. Результати рандомізованих досліджень, опубліковані у 1999-2000 роках, продемонстрували переваги хіміопроменевого лікування хворих на поширені форми РШМ в порівнянні із самостійною променевою терапією[1,2, 3, 4,].

Разом з тим відомий також ефект прямої взаємодії між хіміотерапією та променевою терапією, коли відповідь пухлини на застосування одного засобу лікування підсилюється іншим. Результат від такого поєднання перевищує ефект від застосування кожного методу зокрема [5], а вірогідність смерті при такому поєднанні зменшується на 40% у порівнянні з традиційним опроміненням.

На теперішній час для лікування гінекологічного раку застосовується багато різних хімічних агентів у комбінації з опроміненням, але

питання про те, який режим вважати "золотим стандартом", - залишається відкритим. Такими препаратами, які знайшли своє місце у хіміопроменевій терапії є 5-фторурацил (5-ФУ), цисплатин (ЦП). Використання 5-ФУ базується на даних літератури про порушення синтезу тимидинових нуклеотидів під дією 5-ФУ, про його синхронізуючу дію на клітини пухлини та прояви радіосенсибілізуючого ефекту. Препарати платини проявляють не тільки цитостатичну дію на пухлинні клітини, але й інгібують репарацію сублетальних та потенційно летальних променевих ушкоджень, підвищують чутливість гіпоксичних клітин до опромінення.

Прототипом поданої заявки є робота Вишневської Е. Е. та Косенко І. А. [Вишневская Е. Е, Косенко И. А. Отдаленные результаты ком-плексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом //Вопросы онкологии.-1999.-т.45.-№4.- С.420-423]. У цій роботі викладена методика лікування 50 хворих на місцево-поширений рак шийки матки. Лікування починали з тривалої 48-годинної внутрішньоартеріальної інфузії 5-ФУ в дозі 2г/м (для цього катетеризували

(13) **C2**
(11) **75487**
(19) **UA**

праву та ліву внутрішні здухвинні артерії). Протягом 3-ї доби проводили тривалу 24-годинну внутрішньоартеріальну інфузію ЦП в дозі 100мг/м² на фоні гіпергідратації з форсованим діурезом. Введення препаратів платини здійснювали одночасно із введенням антиеметогенних препаратів. Після завершення хіміотерапії приступали до променевого лікування.

Позитивним у наведеному способі лікування є можливість введення хіміопрепаратів 5-ФУ та ЦП безпосередньо у внутрішні здухвинні артерії, що забезпечує тривалу високу концентрацію хіміопрепаратів у пухлинному вогнищі, що, у свою чергу, призводить до девіталізації найбільш чутливих клітин, підвищує радіочутливість пухлинних клітин при проведенні променевої терапії, покращує безпосередні та віддалені результати лікування.

Недоліками прототипу, на наш погляд, є складність катетеризації внутрішніх здухвинних артерій, а також ускладнення зі сторони судин при дії на інтиму хіміопрепаратів.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалити спосіб лікування хворих на поширені форми РШМ шляхом внутрішньовенного введення 5-ФУ протягом 5 днів до опромінення, з наступною дистанційною гамма-терапією ділянки малого тазу на фоні внутрішньовенного введення ЦП, що дасть можливість зменшити перифокальне запалення, больовий синдром, сприятиме більш швидкій резорбції пухлини шийки матки, позитивно вплине на перебіг процесу, покращить безпосередні та віддалені результати.

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 2,5-3г. Після дводенної перерви хворим щоденно, протягом перших трьох сеансів ДПТ, внутрішньовенне інфузійно вводиться ЦП у дозі 20 мг/м². Тривалість інфузії 1,5-2 години. Курсова доза ЦП становить 90 мг. Введення препаратів платини здійснюється одночасно із введенням антиеметогенних препаратів (осетрону або тропісетрону в дозі 8 мг). Променева терапія проводиться за наступною схемою: на 1-му етапі ДПТ здійснюється опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ⁶⁰Со (Е-1,25 МеВ) або гальмівним фотонним випромінюванням (Е-6 МеВ) на лінійному прискорювачі МЕВАТРОН. Сумарна осередкова доза (СОД) складає 30 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр х 5 разів на тиждень за 15 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжується на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 56 Гр, разова доза складає 2,2-2,5 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. 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 ⁶⁰Со. 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 нами проліковано більше 50 хворих.

Описану схему хіміопроменевої терапії доцільно використовувати для пухлин з переважно ендоефітною та змішаною формою росту пухлини, з масивними інфільтратами в малому тазі, розповсюдженням процесу на тазові лімфатичні вузли.

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

Приклад №1. Хвора Т. С. К., 45 р. Історія хвороби № 7213/99

Діагноз - рак шийки матки III стадії (Т3N1M0), клінічна група II, змішана форма росту пухлини з переходом на тіло матки, з інфільтратами параметральної клітковини до стінок тазу. Цитологічне дослідження № 410 від 10.09.99.- плоскоклітинний рак. До лікування розміри шийки матки складали 61х39х56 мм, тіла матки 70х54х60 мм. Лікування проводилось за розробленою методикою.

Хворій до початку 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 г. Після дводенної перерви хворій щоденно, протягом перших трьох сеансів ДПТ, внутрішньовенне інфузійно вводили ЦП у дозі 20 мг/м². Тривалість інфузії 1,5-2 години. Курсова доза ЦП складала 90 мг. Інфузія ЦП проводилась одночасно із введенням осетрону у дозі 8 мг. Променева терапія проводилась за наступною схемою: на 1-му етапі ДПТ здійснювалось опромінення малого тазу з двох зустрічних полів на апараті РОКУС із зарядом ⁶⁰Со (Е-1,25 МеВ). СОД складала 30 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр х 5 разів на тиждень за 15 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжувалась на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 56 Гр, разова доза складала 2,2 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення 14см х 16см. Топометрична підготовка проводилась на симуляторі сеансу опромінення.

Брахітерапія на II-му етапі лікування здійснювалась на апараті АГАТ-ВУ із зарядом ⁶⁰Со. Сумарна доза на т. А - 50 Гр, режим фракціонування 10 Гр х 1 раз на тиждень за 5 фракцій. 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 завершення курсу променевого лікування розміри шийки та тіла матки відповідали нормальним анатомічним і складали: шийки матки 40х24х426 мм, тіла матки - 50х36х40 мм.

Приклад №2. Хвора Р. Б. М., 57 р. Історія хвороби № 1002/02. Діагноз - рак шийки матки III стадії (Т3N0M0), клінічна група II, ендоефітна форма росту пухлини з переходом на тіло матки та інфільтратами параметральної клітковини до стінок тазу. Цитологічне дослідження № 1232 від 10.09.99р.- залозистий рак. До лікування розміри шийки матки складали 52х45х53 мм, тіла матки

55x45x53 мм. Лікування проводилось за розробленою методикою.

Хворій до початку 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 г. Після дводенної перерви хворій щоденно, протягом перших трьох сеансів ДПТ, внутрішньовенне інфузійно вводили ЦП у дозі 20 мг/м². Тривалість інфузії 1,5-2 години. Курсова доза ЦП складала 90 мг. Інфузія ЦП проводилась одночасно із введенням осетрону у дозі 8 мг. Променева терапія проводилась 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). СОД складала 30 Гр на т. ОАВ, ритм опромінення - 2 Гр х 5 разів на тиждень за 15 фракцій. На II-му етапі ДПТ продовжувалась на латеральні відділи малого тазу (т. В) до СОД 56 Гр, разова доза складала 2,2 Гр, ритм опромінення 4 рази на тиждень. Розміри полів опромінення 16см х 16см. 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 - 50 Гр, режим фракціонування 10 Гр х 1 раз на тиждень за 5 фракцій. Доза в т. В від кожного сеансу брахітерапії складала 2,5 Гр. Після закінчення I етапу хіміопротерапевтичної терапії, на основі даних клінічного та сонографічного досліджень, об'єм пухлини зменшився у 1,5 рази. Розміри шийки матки складала 36х37х36 мм, тіла матки 43х31х42 мм. Після завершення курсу променевого лікування розміри шийки та тіла матки відповідали

нормальним анатомічним і складали: шийки матки 36х26х28 мм, тіла матки - 40х30х36 мм.

Таким чином, заявлений спосіб дає змогу досягти регресії пухлини шийки матки уже на першому етапі ДПТ шляхом модифікованого посилення протипухлинної дії променевої терапії, що призводить до покращання результатів лікування.

Джерела інформації

1. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and paraaortic radiation for high-risk cervical cancer: a randomized Radiation Therapy Oncology Group Clinical Trial // N. Engl. J. Med- 1999- Vol. 340. - P.1 137-1143.

2. Rose PG. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation // Semin. Oncol.- 1994-Vol.21(1).-P. 47-53.

3. Rose P. O., Bundy B. N., Watkins E. B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer// N. Engl. J. Med- 1999. - Vol. 340. - P.1 144-1153.

4. Whitney CW, Saus W, Dundy BN, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in IIB-IVA carcinoma of cervix with negative paraaortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study// J. Clin. Oncol- 1999.-Vol.17.-P. 1339-1348.

5. Шпарик Я. Хіміотерапія та опромінення в онкології // Медицина світу. -1999.-Т.6.№1.-с. 41-52.

6. Вишнева Е. Е., Косенко И. А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом //Вопросы онкологии.-1999.-т.45.-№4 .-С.420-423 (прототип).