



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77894 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61M 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ОСТЕОГЕННУ САРКОМУ

1

(21) a200507465

(22) 26.07.2005

(24) 15.01.2007

(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

(72) Чорний Володимир Сергійович, Югрінов Олег Григорович, Коноваленко Володимир Федорович, Толстоп'ятов Борислав Оксентійович, Новак Олена Милославівна, Проценко Володимир Вікторович

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(56) Bhaskar N. Rao, Carlos Rodriguez-Galindo.- Intra-arterial Cisplatin in osteosarcoma: same question, different answer. Annals of surgical oncology, 10(5): 481-483

Bennett J. Kashdan, Kevin L. Sullivan, Richard D. Lackman.- Extremity osteosarcomas: intraarterial

2

chemotherapy and limb-sparing resection with 2-year follow-up.- Radiology 1990; 177:95-99

UA 61542, 17.11.2003

Бедніна В.Г., Троїцький І.П. Внутрішньоартеріальна суперселективна поліхіміотерапія раку сечового міхура // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, 2001, Vol. 5; 4: 27-30

UA 41034 A, 15.08.2001

Tomita K., Tsuchiya H. Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma // J. Anticancer Res.-1998-Vol. 18.-P. 657-666

(57) Спосіб хіміотерапії хворих на остеогенну саркому, що включає курси неoad'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, який відрізняється тим, що підведення хіміопрепаратів проводять суперселективно до домінантної аферентної артерії пухлини.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використаний для поліпшення найближчих і віддалених результатів лікування хворих на остеогенну саркому.

Основним методом лікування хворих на остеогенну саркому вважається комбінований [1, 2]. З метою девіталізації та зменшення маси пухлини проводиться неoad'ювантна хіміотерапія за схемою РА (цис-платин - доксорубіцин), або РАМ (цис-платин - доксорубіцин -високодозний метотрексат), потім - хірургічне лікування. Курс хіміотерапії звичайно включає 60 мг/м<sup>2</sup> день цис-платину внутрішньоартеріально чи внутрішньовенно у 1-2-й дні, 35 мг/м<sup>2</sup> день доксорубіцину внутрішньовенно - 3-4 дні та 12 г/м метотрексату внутрішньовенно - у 8-й день, або без нього. Проводиться 3 курси з інтервалом 2-3 тижні. Після операції вивчають лікувальний патоморфоз клітин пухлини.

Перевагою цих схем лікування є більш виражений некроз клітин пухлини у хворих, які одержували цис-платин внутрішньоартеріально, порівняно з хворими, котрим цис-платин вводили внутрішньовенно.

Недоліками є висока токсичність схеми „цис-платин - доксорубіцин - високодозний метотрек-

сат" та недостатня ефективність схеми „цис-платин - доксорубіцин".

За прототип нами обрано спосіб проведення неoad'ювантної регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВАПХТ) при неметастатичній остеогенній саркомі. [К. Tomita, H. Tsuchiya. Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma. // J. Anticancer Res.- 1998.- Vol. 18.- P. 657-666]. Пацієнти до операції отримували 5 курсів поліхіміотерапії внутрішньоартеріально: цис-платин (120мг/м<sup>2</sup>, від 1-ї до 2-х годин у перший день) з кофеїном (1,5г/м<sup>2</sup> день протягом 3-х днів) та доксорубіцин (внутрішньовенно 30мг/м<sup>2</sup>/день - 2 дні), або без нього, через кожні 3 тижні. Лікування цис-платиною включало гідратацію і форсований маніт діурез. Далі до операції двічі застосовували високі дози метотрексату (8-12г/м<sup>2</sup>) з лейковоріном (15мг×10) та вінкристином (1,5мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно з 2-х тижневими інтервалами. Кофеїн використовували у вигляді сполучення з бензоатом натрію, як модулятор дії цитостатиків. Він пригнічує репарацію ДНК пухлини in vitro та in vivo. Для послаблення розладів сну, спричинених кофеїном, використовували транквілізатор гідрохлорид хлорпромазіна.

(13) C2

(11) 77894

(19) UA

Кінцевий відділ катетера встановлювали в магістральну судину нижче останньої артерії, яка не приймає участі в кровопостачанні пухлини. Повідомляється про стовідсотковий некроз клітин пухлини у всіх хворих на остеосаркому, яким перед операцією провели лікування за даною методикою, але один хворий помер від ускладнень хіміотерапії.

Перевагою прототипу є виражений некроз клітин пухлини у хворих, які отримували кофеїн за рахунок підсилення протипухлинного ефекту хіміопрепаратів.

Недоліками прототипу є те, що частина введенного цисплатину змішується з артеріальною кров'ю в магістральній судині і не потрапляє до аферентних артерій пухлини, тим самим частково дублюючи системну хіміотерапію. Токсичність високих доз хіміопрепаратів зумовлює важкі ускладнення, погіршує якість життя хворих.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалити спосіб хіміотерапії хворих на остеогенну саркому шляхом суперселективної катетеризації аферентних артерій пухлини та подальшого проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії, що дасть можливість суттєво підвищити концентрацію хіміопрепаратів в пухлині, досягти вираженого лікувального патоморфозу, і при зниженні токсичності лікування, поліпшити якість життя та результати лікування хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Хворому пунктується загальна стегнова артерія на враженій кінцівці на 1,5-2 см вище пахової складки в проекції найвідчутнішої пульсації. Голка під кутом 45° занурюється в антеградному напрямку нижче лінії тазового кільця. Використовується металевий провідник з тефлоновим покриттям Emerald „Cordis” .035 in; довжиною 150 см з кривизною 3 мм (STANDARD J-TIP) форми „J”, який обережно занурюється в дистальному напрямку. Кінцевий відділ провідникового катетеру зупиняється в проекції нижньої третини стегна. Переконавшись у розташуванні провідника саме в поверхневій стегновій артерії, пункційна голка видаляється, а по провіднику заводиться інтродюсер F-5, а потім катетер. Для діагностичної ангіографії, а також суперселективної катетеризації аферентних судин використовується модульований катетер 5F Cobra 3 довжиною 65 см .035 in. з двома боковими отворами SUPER TORQUE 532-517. Діаметр кривизни дистального відділу катетеру повинен бути меншим за діаметр магістральної судини на рівні аферентних судин пухлини.

Під час оглядової і пошукової ангіографії проводиться роздільна катетеризація аферентних судин, уточнюється їх кількість, ступінь васкуляризації пухлини, рівномірність її контрастування.

Селективна або суперселективна ангіографія дає змогу прослідкувати систему кровопостачання пухлини, її локалізацію і межі, розповсюдженість на оточуючі тканини, зацікавленість найближчого суглобу та магістральної артерії. Катетер залишається в домінантній аферентній артерії пухлини для проведення довготривалої інфузії цитостатиків згідно з протоколом лікування.

Під час видалення катетера проводять контрольне ангіографічне обстеження для візуалізації

розташування дистального відділу катетеру, а також для виявлення стану катетеризованої судини на момент завершення першого курсу хіміотерапії. Після цього катетер видаляється з аферентної артерії, а потім - з магістрального артеріального стовбура. Під час наступних катетеризацій кінцевий відділ катетеру вводиться в домінантну аферентну судину або в інші аферентні судини пухлини. Катетер залишається в отворі магістральної артерії, якщо на той час всі аферентні артерії заблоковані завдяки дії цитостатиків.

Передопераційну внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію проводять по схемі:

1,2-й дні - внутрішньоартеріально: цисплатин - 60 мг/м<sup>2</sup> на добу - за 2 години у 800,0 мл розчину 0,9% NaCl, кофеїн Na бензоат - 1,5 г/м<sup>2</sup> (15 мл 10%/м<sup>2</sup>) у 400,0 мл розчину 0,9% NaCl - за 1 годину. Паралельно проводять внутрішньовенну гіпергідратацію розчином 5% глюкози. Загальний об'єм інфузійної терапії становить 2000,0 мл/м<sup>2</sup> з форсуванням діурезу манітом, антиеметичними препаратами. Для запобігання порушення сну вводять аміназин 2,5% 1 мл/м<sup>2</sup> день. На 2-3-й день визначають лейкоцитарну формулу, гемоглобін, тромбоцити периферійної крові, та аналіз сечі.

3,4-й дні - внутрішньовенно : доксорубіцин - 35 мг/м<sup>2</sup> на добу - за 4 години у 800,0 мл розчину 0,9% Nad. Проводять 3 курси хіміотерапії проводять з інтервалом 3 тижні. Після неоад'ювантної ВАПХТ хворим проводять радикальну органозберігаючу операцію.

Оцінка відповіді первинної пухлини на передопераційну хіміотерапію можлива при обстеженні, яке включає: рентгенографію, доплер-УЗД, комп'ютерну томографію, визначення лікувального патоморфозу.

Прикладами конкретного виконання способу є витяги з 2-х історій хвороб:

I. Хворий Н., 1984 року народження. Історія хвороби №1293.

Після обстеження встановлено діагноз: остеогенна саркома нижньої третини лівої стегнової кістки T2N0M0, ПБ стадія, II клінічна група. Патогістологічний висновок №140515. Остеогенна саркома.

3 09.03.2004 року розпочато лікування. Кожний курс включав суперселективну катетеризацію новоствореної аферентної артерії пухлини, яка відходила від нижньої третини лівої стегнової артерії. Внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів проводили дозатором лікувальних речовин по 100 мг цисплатини та 35 мл 10 % кофеїну Na бензоату розведених у 1200,0 мл розчину 0,9% NaCl на 1-й та 2-й дні. Паралельно внутрішньовенно вводили 2000,0 мл 5% глюкози, 200,0 мл маніту. Для запобігання порушення сну двічі на день вводили 1,0 мл 2,5% аміназину. Доксорубіцин вводили внутрішньовенно по 60 мг на 3-й та 4-й дні. Хворому проведено 3 курси поліхіміотерапії з інтервалом 3 тижні. Після хіміотерапії у хворого зникла біль та м'якотканинний компонент пухлини, окружність кінцівки над пухлиною зменшилась на 3 см і стала дорівнювати окружності здорової кінцівки.

08.06.2004 року проведена операція (№ 217) - резекція дистального кінця лівої стегнової кістки з пухлиною, ендопротезування колінного суглобу.

Лікувальний патоморфоз - 100 %. Після операції пацієнт отримав 3 курси хіміотерапії цисплатина та доксорубіцина. За час спостереження - 16 міс. рецидиву, або метастазів пухлини у хворого не виявлено.

II. Хвора Р., 1988 року народження. Історія хвороби № 869.

Після обстеження встановлено діагноз: остеогенна саркома верхньої третини лівої стегнової кістки T2N0M0, ІІ стадія, ІІ клінічна група. Патогістологічний висновок №2667-70/05. Остеогенна саркома.

З 09.02.2005 хворій проведено 3 курси суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії за протоколом. Аферентною судиною пухлини була артерія, що обгинає стегнову кістку. Внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів проводили дозатором лікувальних речовин по 80 мг цисплатина та 23мл 10% кофеїну Na бензоату розведених у 1200,0мл розчину 0,9% NaCl на 1-й та 2-й дні. Паралельно внутрішньовенно проводили гіпергідратацію та форсування діурезу, антиеметичні препарати. Для запобігання порушення сну двічі на день вводили 1,0 мл 2,5 % аміназіну. Доксорубіцин вводили внутрішньовенно по 50мг на 3-й та 4-й дні. Після поліхіміотерапії у хворій зникла біль та за даними доплер-УЗД зменшилась товщина м'якотканинного компоненту пухлини з 20 до 0мм.

12.05.2005 року проведена операція (№211) - резекція проксимального кінця лівої стегнової кістки з пухлиною, ендопротезування кульшового суглобу. Лікувальний патоморфоз - 98%.

За заявленою методикою проведено лікування 10 хворих на остеогенну саркому з ІІБ стадією захворювання. В усіх випадках за даними рентгенографії, доплер-УЗД, комп'ютерної томографії зафіксована регресія пухлини, що дало можливість в усіх випадках провести радикальну органозберігаючу операцію. Медіана лікувального патоморфозу склала  $96,3 \pm 0,2\%$ . За час спостереження прогресування або рецидиву захворювання у хворих не виявлено.

Джерела інформації:

1. Effect of intra-arterial versus intravenous cisplatin in addition to systemic adriamycin and high-dose methotrexate on histologic tumor response of osteosarcoma of the extremities, / G.Bacci, P.Picci, M.Avella et al. // J. Chemother- 1992.-Vol.4, № 3-P. 189-195.

2. Современные взгляды на проблему лечения остеосаркомы конечностей, / Н.Н.Трапезников, М.Д.Алиев, Г.Н.Мачак и соавт. // Казанский мед. журнал.-2000.-Т.81, № 4.-С.317-318.

3. Tomita K., Tsuchiya H. Caffeine-assisted chemotherapy and minimized tumor excision for nonmetastatic osteosarcoma // J. Anticancer Res.-1998.-Vol. 18.-P. 657-666 (прототип).