



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20552 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 17/00  
A61B 17/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ СПОСОБУ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОРТАНІ ЯК СПОСОБУ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ**

1

2

(21) u200610855

(22) 16.10.2006

(24) 15.01.2007

(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

(72) Ковтуненко Олександр Васильович, Тимчук Сергій Миколайович, Березнюк Володимир Васильович, Мірошниченко Андрій Юрійович, Чередниченко Юрій Віталійович

(73) Ковтуненко Олександр Васильович, Тимчук Сергій Миколайович, Березнюк Володимир Васильович, Мірошниченко Андрій Юрійович, Чередниченко Юрій Віталійович

(57) Застосування способу комбінованого лікування злоякісних пухлин гортані як способу комбінованого лікування злоякісних пухлин голови та шиї.

Корисна модель відноситься до медицини, здебільше до хірургічних способів лікування чи засобів втручання в порожнину рота, гортані й трубовидних органів тіла та може бути використаною в оториноларингології, онкології при лікуванні місцеворозповсюджених форм раку.

З досліджуваного рівня техніки встановлені комбіновані способи лікування злоякісних пухлин голови та шиї, які включають оперативне видалення пухлин і наступну променеву терапію [1, 2]. Але, неможливість радикального видалення великих пухлинних поверхонь, особливо при раках III-IV стадій, труднощі, що зв'язані із закриттям поширених післяопераційних дефектів, які прискорено розповсюджуються, метастазують та провокують розвиток тяжких післяопераційних наслідків, істотно стримують їх використання. При цьому у 60-70% випадків часто спостерігають запущені та неоперабельні форми злоякісних пухлин, а усунення наслідкових рецидивів і розповсюджених форм злоякісних новоутворень становить одну із найбільш поширених проблем в онкології. Відомий спосіб комбінованого лікування злоякісних пухлин голови і шиї, що містить інфузію хімічних агентів у заданій кількості крізь катетер та здійснення деструкції пухлини, яку пролонговують перед заступленням ремісії, а інфузію виконують внутрішньовіднею шляхом [3]. За сукупністю ознак цей спосіб спрощує втручання та забезпечує оперативність доступу до пухлин. Однак, надмірна концентрація і недостатня селективність підведення хімічних агентів до пухлин голови або шиї у фракційних інфузіях зумовлюють негативний

вплив на здорові органи й системи, що утрудняє блокування ангиогенезу та метастазування пухлини та істотно погіршує функції ЦНС, судинне русло голови, стани епітелію шлунково-кишечного тракту, гемопоєз, провокує лікарську пневмонію тощо, як соматичні ускладнення. Це зумовлює відповідні протипоказання та вимагає зниження інтенсивності хімічного навантаження при реторсії на пухлину чи джерело метастазування, що стримує ефективність лікування, незважаючи на застосування протипухлинних препаратів з високими фармакокінетичними властивостями.

Інший спосіб комбінованого лікування злоякісних пухлин голови й шиї, включає катетеризацію артерії, хіміоемболізацію пухлини крізь катетер і здійснення дистанційної гамма-терапії. При цьому катетеризацію здійснюють ретроградно, наприклад, у порожнині поверхневої скроневі артерії з боку ураження, а доступ до останньої отримують з вертикального розрізу, від вушної раковини, з фізичним порушенням її анатомічного положення і перетинанням кінця судини після катетеризації. Хіміоемболізацію пухлини здійснюють шляхом внутрішньоартеріальної фракційної інфузії за стандартною методикою введення агентів. На закінчення курсу катетер виймають і здійснюють курс дистанційної гамма-терапії [4]. Завдяки ретроградній катетеризації і хіміоемболізації пухлини у деякій мірі знижують ризик соматичних ускладнень за рахунок концентрованої локалізації хімічних агентів навколо пухлин голови чи шиї, а з іншого боку, збільшують протипухлинну активність фармакологічної основи. Однак, підведення хімічних

UA (19) 20552 (13) U

речовин у первинних концентраціях вимагає катеризації скроневої артерії, що певним чином призводить до травматизації останньої. На думку заявника, селективність даного впливу на злویкісні новоутворення є недопрацьованою, оскільки стримує подальше посилення ефективності хіміо-емболізації, вимагає залучення зайвої номенклатури хімічних агентів і супроводжується травматизацією скроневої артерії.

До основи корисної моделі поставлено задачу залучити такий спосіб комбінованого лікування злویкісних пухлин голови та шиї, який шляхом селективної внутрішньоартеріальної хіміоемболізації підвищує ефективність, зменшує травматизацію та номенклатуру препаратів при використанні.

Вищезазначений технічний результат досягається застосуванням способу комбінованого лікування злویкісних пухлин гортані [5], вперше як способу комбінованого лікування злویкісних пухлин голови та шиї.

Для здійснення способу комбінованого лікування злویкісних пухлин голови та шиї, за умов способу комбінованого лікування злویкісних пухлин гортані, здійснюють кризьшкірну пункцію поверхневої стегнової артерії, занурюють катетер кризь пункційний отвір у порожнину зовнішньої сонної артерії, послідовно пересуваючи його під ангіоскопічним контролем через порожнини черевного, грудного відділів і дуги аорти, до порожнин гилок першого чи другого порядку, хіміоемболізацію пухлин кризь катетер і дистанційну гамма-терапію [5].

Лікування злویкісних пухлин голови та шиї при застосуванні вищезазначеного об'єкта за новим призначенням зв'язується з використанням кровопостачальної гілки зовнішньої сонної артерії, навіть її гилок першого чи другого порядку, що завдяки черезшкірній пункції поверхневої стегнової артерії, виключає травматизацію скроневої артерії. Поряд із цим, удосконалення загальної схеми катеризації зумовлює зменшення як номенклатури хімічних агентів, так і їх концентрації в загальному кровотоці, а можливість введення протипухлинного препарату разом з гідрофобним емболізатом в артеріальне русло поліпшує цитостатику пухлинного генезу під час хіміоемболізації без провокування побічних реакцій, внаслідок селективного накопичення. Це зумовлене тим, що послідовним зануренням катетера у порожнину гілки першого чи другого порядку зовнішньої сонної артерії, кризь пункційний отвір, порожнини черевного, грудного відділів і дуги аорти покращують точність підведення хіміоемболізаторів до пухлин, зі зменшенням впливу на здорові тканини, органи і системи. Разом із покращенням селективності впливу, використання кровопостачальних гілок зовнішньої сонної артерії зменшує потребу хімічних агентів у 3-4 рази, а від того сповільнює соматичні реакції та надає процесу емболізації значущу ефективність. Покращення селективності впливу на злویкісні новоутворення, у свою чергу, дозволяє дозувати хіміоагенти за індивідуальними особливостями клінічного перебігу пухлинного процесу, з урахуванням негативних наслідків хіміотерапії, стану емболізації судинної сітки, виключаючи кровоносний шлях метастазування пухлин в області голови, та зумовлює гіпоксію, сконання ракових клітин, як

складові високої ефективності. Ангіоконтроль забезпечує точність переміщення і фіксації катетера, зменшує травматизацію, номенклатуру, у т.ч. й хімічне навантаження агентів.

Тож, застосування відомого об'єкта за новим призначенням має причинно-наслідковий зв'язок з отриманням технічного результату і розширює межі його переважного використання.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення способу комбінованого лікування злویкісних пухлин голови та шиї, з досягненням заявленого технічного результату, полягають в наступному.

Для здійснення способу залучають дозатор лікарських речовин «Aitecs-SEP-10S» (Німеччина), катетер типу «Cobra 4F-5F 1m» фірми «Cordis» (США-Німеччина), ангіоскопічне устаткування фірми «Philips» модель «Integris V3000» (Нідерланди) і номенклатуру хімічних агентів та гідрофобних емболізаторів, наприклад, цисплатин, метотрексат, блеомицин, емболізуючу речовину PVA фірми «Cordis» (США-Німеччина) тощо і глюкозу.

Для отримання означеного вище технічного результату виконують кризьшкірну пункцію поверхневої стегнової артерії і пропускають дистальний кінець катетера «Cobra 4F 1m» послідовно кризь черевний та грудневий відділи аорти, дугу останньої, зупиняють занурення у зовнішній сонній артерії, наприклад, у одній з порожнин її гілок, першого або другого порядку та фіксують відповідним чином. Його пересування підлягає ангіоскопічному контролю без оперативного доступу до судин. Хіміоемболізацію пухлин виконують за стандартною схемою, у вигляді фракційних інфузій, з використанням дозатора лікарських речовин «Aitecs-SEP-10S». Підвищення селективності впливу дозволяє в 3-4 рази зменшити номенклатуру хімічних агентів, залучених до інфузії, з отриманням високого терапевтичного ефекту. Максимальний ефект отримують за рахунок забезпечення високої селективності впливу та зниження обсягів введення емболізаторів, наприклад, у 3-4 рази, у порівнянні з прототипом. Зниження кількості хімічних більше ніж у 4 рази недоцільне, оскільки зменшує ефективність хіміотерапії на тлі терапевтичного комплексу. Уживання хімічних речовин у кількості більше ніж у 3 рази недоцільне теж, внаслідок підвищення ризику побічних дій, які провокують виникнення побічних ускладнень. Використання гідрофобних емболізаторів є більш доцільним, чим наприклад, даларгіну, що призначений для емболізації пухлин. Режим і схему здійснення дистанційної гамма-терапії зон ураження голови чи шиї обирають у залежності від складності патологічних обставин. На закінчення інфузії проводять емболізацію судинної сітки пухлини під ангіоскопічним контролем шляхом впливу гідрофобними каліброваними емболізатами, до повного блокування кровопостачання в пухлині. Завдяки оптимальній емболізації судинної сітки пухлин, виключають кровоносний шлях метастазування злویкісної пухлини, досягають гіпоксію пухлини, і зумовлюючи загибель ракових клітин, підвищують загальну ефективність лікування. За курсом хіміоемболізації досягають можливості переходу до подальшого оперативного втручання

на тлі покращень онкологічних показників (кількість рецидивів, метастазів, тривалість виживання тощо).

Приклад. Хворий Куприянов В.П., перебував у стаціонарі ЛОР-онкологічного відділення ОКЛ ім. І.І.Мечникова, м. Дніпропетровська у період з 13.01.03 по 14.02.03 з приводу лікування рака гортани та шиї (гортані) (T4N3M0), II кл. гр.

20.01.03, під місцевим знеболюванням і внутрішньовідневим потенціюванням, була виконана кризьшкіряна пункція зовнішньої стегнової артерії у паховій області справа. Під контролем контрастної ангіоскопії, послідовно через черевний, грудний відділ і дугу аорти, в праву верхню гортанну артерію, як гілку зовнішньої сонної артерії другого порядку, занурювали дистальний кінець катетера Cobra 4F 1m. За допомогою контрастної ангіоскопії візуалізували патологічне змінено гіперваскуляризовану капілярну сітку пухлини та регіонарні метастази. Катетер фіксували до шкіри вузловим шовковим швом. Ускладнень або побічних реакцій не виявляли. Надалі, за допомогою дозатора лікарських речовин «Aitecs-SEP-10S» (Німеччина), шляхом тривалих фракційних інфузій, здійснювали селективну внутрішньо-артеріальну поліхіміотерапію через встановлений катетер за схемою RBMP: цисплатин (50мг/м<sup>2</sup>), по 20мг на 100мл р-ну глюкози 5% в/а 1,2,3,4,5 на добу; метотрексат (50мг/м<sup>2</sup>), по 20мг на 100мл р-ну глюкози 5% в/а 1,2,3,4,5 на добу; блеоміцин (15мг/м<sup>2</sup>), по 15мг на 100мл р-ну глюкози 5% в/а 1,4 на добу; фторурацил (500мг/м<sup>2</sup>), по 250мг на 100мл р-ну глюкози 5% в/а 2,3,4,5 на добу. Швидкість інфузії хімічними препаратами становила 50мл на годину. Також проводили супутню антиагрегантну, антикоагулянтну, загальнозміцнюючу профілактичну терапію.

Після останнього сеансу поліхіміотерапії 24.01.03 провели емболізацію судинної сітки пухлини під ангіоскопічним контролем шляхом впливу гідрофобними каліброваними емболізатами PVA фірми «Cordis» (США-Німеччина) 2,0мл., до повного блокування кровопостачання в пухлині, після чого видалили катетер, ускладнень і побічних реакцій не спостерігали. 03.02.03 обстежили хворого та відмітили регрес пухлини гортані на 60% і регіонарних лімфатичних вузлів з обох боків на 90%.

Хворому забезпечили можливість подальшого радикального лікування оперативним шляхом: 04.02.03 здійснені розширена ларингектомія, операція Крайля справа, футлярно-фаціальне видалення лімфовузлів шиї зліва. Післяопераційний період минув без ускладнень, рани загоїлись первинним натягом. У післяопераційному терміні хворий отримував антибактеріальну, інфузійну та супутню терапію.

З 19.02.03 розпочатий курс фракційної дистанційної гамма-терапії гортані і шляхів регіонарного лімфовідтоку, в дозі по 2 Гр на 20 сеансів.

Під час лікування побічних реакцій і ускладнень не спостерігали, показники лабораторних аналізів крові, сечі, нирково-печінкового комплексу знаходилися в межах норми, що інформувало про нормальне функціонування печінки, нирок, гемопоєзу тощо.

За умов корисної моделі в умовах ЛОР-онкологічного відділення обласної лікарні ім.

І.І.Мечникова відбулося лікування 73 хворих на рак гортані III-IV ст. Серед усіх хворих відзначалося збільшення регресу на 50%, а у 4 випадках на 100%, що інформує про досягнення позитивної відповіді динаміки пухлини. У 16 хворих спостерігали оборотні післяпроменеви епітеліти, інші побічні реакції чи ускладнення не визначали, повторні курси хіміо- і променевої терапії не проводили. У 5 хворих відмічалися рецидиви у термін до 1 року, решти з них формувалися безрецидивний плин.

Тож, за допомогою пропонованого способу комбінованого лікування злоякісних пухлин голови та шиї за рахунок селективної внутрішньоартеріальної хіміо-емболізації досягається висока ефективність лікування місцеворозповсюджених ракових процесів на тлі зменшення травматизації й номенклатури хімічних агентів. Як зазначено в заявці, перевернення технічного результату ґрунтується на ефективному блокуванні й виключенні кровоносного шляху метастазування злоякісних пухлин, що зумовлює гіпоксію останніх та сконання ракових клітин з повним винятком соматичних ускладнень після хіміотерапії та наданням можливості радикального лікування.

Отже, приклад клінічного застосування відомого об'єкта за новим призначенням доводить можливість відтворення процесу з переверненням технічного результату, що задовольняє критерію «промислової придатності». Здатність способу комбінованого лікування злоякісних пухлин гортані до розв'язання проблем, зв'язаних з лікуванням решти патологічних станів і форм раку, відомих з оториноларингології та онкології інформує про розширення меж його переважного застосування.

Джерела інформації:

1. Способ лечения местно-распространенного рака: Заяв. 93046226 России, МПК А61К35/78 / Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакина, Т.С.Кузьменко (Россия); Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Россия). -№93046226/14; заявл. 30.03.93; опубл. 10.06.96.

2. Способ лечения больных местно-распространенными формами рака: Заяв. 93039070 России, МПК А61N5/10, А61К31/55 / П.Ю.Поляков, Н.А.Ларионова, А.И.Коршунов, А.В.Рыболовлев (Россия); Московский областной научно-исследовательский клинический институт (Россия). -№ 93039070/14; заявл. 29.07.93; опубл. 20.04.96.

3. Способ замедления роста злокачественных опухолей: Пат. 2143935 России, МПК А61N5/10, А61В17/00 / Шутко А.Н., Гранов А.М., Шатанина Н.Н., Юркова Л.Е., Шумский И.А. (Россия); Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт (Россия). - №98119833/14; заявл. 03.11.98; опубл. 10.01.00.

4. Образцов И.Г. Опыт применения регионарной внутриартериальной химиотерапии при злокачественных опухолях головы и шеи // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. -2000. -№1.-С.51-54.

5. Спосіб комбінованого лікування злоякісних пухлин гортані: Заяв. № и200606967 України, МПК А61В17/00, А61В 17/24 / Ковтуненко О.В., Мірошніченко А.Ю., Тимчук С.М., Березнюк В.В., Череди́нченко Ю.В. (Україна). -№200606967; заявл.

22.06.06. Рішення про видачу патенту № 19002/1

від 24.07.06.