



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39721 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61B17/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН РОТОГЛОТКИ

(21) 2001010225

(22) 12 01 2001

(24) 15 06 2001

(46) 15 06 2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Дейнеко Ілля В'ячеславович, Тимчук Сергій  
Миколайович, Бурбелко Михайло Олександрович,  
Мирошніченко Андрій Юрійович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА  
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб комбінованого лікування злоякісних  
пухлин ротоглотки, який містить катетеризацію ар-

терії, фракційну інфузію хімічних агентів у заданій кількості через катетер та здійснення дистанційної гамма-терапії, який відрізняється тим, що катетеризацію виконують шляхом черезшкірної пункції поверхневої стегмової артерії з подальшим пропусканням дистального кінця катетера крізь брюшинний, грудний відділи й дугу аорти до зовнішньої сонної артерії, вкрай до порожнини її гілок першого або другого порядку, під ангіоскопічним контролем, а кількість хімічних агентів при інфузії зменшують у 3-4 рази

Винахід відноситься до медицини, а саме до хірургічних способів лікування захворювань ротоглотки, і може бути використаним в оториноларингології, здебільшого в онкології при лікуванні неоперабельних форм раку органів голови та шиї.

Лікування осіб з розповсюдженими злоякісними новоутвореннями голови та шиї з їх наслідковими рецидивами останніх одну з найбільш складних задач онкології.

В останні часи ряд авторів [1,2 й інші] вважає, що способи комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки, що містять оперативне вилучення пухлин та проміневу терапію є досить ефективними заходами.

Але, неможливість радикального вилучення великих пухлинних поверхонь, здебільшого при раках 3-ї та 4-ї стадій, що характеризується стримуванням можливостей закриття поширених післяопераційних дефектів у порожнині роту за рахунок їх прискореного розповсюдження та метастазування, та тяжкі післяопераційні наслідки й ускладнення, що виникають з порушенням функції ковтання, значно обмежують можливості використання означених способів, з урахуванням того, що понад 60-70% хворих звертається до лікування вже з запущеними неоперабельними захворюваннями глотки.

На думку заявника, серед комбінованих заходів лікування запущених захворювань глотки найбільш ефективними є ті, що базуються на використанні засобів хіміо- та проміневої терапії.

Рівень техніки, що встановлений заявником, свідчить про наявність двох основних напрямків

вдосконалення об'єктів аналогічного призначення, пов'язаних із утворенням ефективних протипухлинних препаратів покращеної фармакокінетики, та пошуком більш раціональної селективності впливу на злоякісні новоутворення, що супроводжуються мінімальним розвитком побічних ускладнень.

Відомий спосіб комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки, що містить інфузію хіміопрепаратів та здійснення дистанційної гамма-терапії відповідно до якого, інфузію хіміопрепаратів виконують внутрішньовіднево за заданою схемою введення і дозування агентів, а перед гамма-терапією додатково виконують фотонне опромінення [3].

До причини, що перешкоджає досягненню означеного нижче технічного результату належить внутрішньовідневе введення хіміопрепаратів.

Це пояснюється тим, що відомий шлях введення лікувальних хімічних агентів здійснює вплив на здорові органи та тканини, а відтак, є протипоказаним до підвищення доз призначених препаратів для більш ефективного впливу на пухлину та джерела метастазування, досить часто активує різні соматичні ускладнення, переважно подавлення функції печінки та нирок, зниження гемопоєзу, мотивує виклик важких епітелітів шлунково-кишечного тракту, лікарських пневмоній тощо.

Найбільш близьким способом того ж призначення до винаходу, що заявляється, по сукупності істотних ознак є спосіб комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки, який містить катетеризацію артерії, фракційну інфузію хіміопрепаратів

(19) UA (11) 39721 (13) A

у заданій кількості крізь катетер та здійснення дистанційної гамма-терапії, відповідно до якого, катетеризацію здійснюють ретроградно у порожнину поверхневої вискової артерії з боку ураження, а доступ до останньої виконують з вертикального розрізу від вушної раковини, з фізичним порушенням нормального анатомічного положення, й оперативно перетинають кінець судини після катетеризації. У подальшому проведення внутрішньоартеріальної інфузії хіміопрепаратів здійснюється за стандартною методикою. На закінчення курсу здійснюється вилучення катетеру та перехід до проведення лікувального курсу опромінювальної терапії [4].

У відомому комбінованому рішенні задачі частково забезпечується зниження соматичних ускладнень та збільшення протитухлинної дії хіміопрепаратів переважно за рахунок ретроградної катетеризації артерії та фракційної інфузії хіміоречовин крізь катетер. Тобто, у порівнянні з вищезгаданим аналогом наведене рішення задачі дозволяє посилити технічний результат, здебільшого за рахунок підвищення концентрації хімічних агентів і локалізації останніх біля тканин і органів, що оточують ротоглотку.

Але неповномірною селективністю підведення хіміоагентів до пухлин в первинній концентрації, особливо при фракційних інфузіях, і підвищена концентрація останніх у біля здорових тканин, органів і систем, що оточують ротоглотку, як наслідки проявів ретроградної катетеризації артерії разом із травматичністю, що викликана катетеризацією вискової артерії, виступають чинниками стримування подальшого підвищення означеного вище технічного результату.

Додатково, відома методика катетеризації значно ускладнює комплексне лікування за рахунок її оперативного проведення.

До основи винаходу поставлено задачу у способі комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки шляхом селективної катетеризації підвищити ефективність та вилучити соматичні ускладнення при використанні.

Означений вище технічний результат досягається тим, що у відомому способі комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки, який містить катетеризацію артерії, фракційну інфузію хімічних агентів у заданій кількості крізь катетер та здійснення дистанційної гамма-терапії, особливістю полягає в тому, що катетеризацію виконують шляхом кризьшкірної пункції поверхневої стегневої артерії з подальшим пропусканням дистально кінця катетера крізь черевний грудневий відділи й дугу аорти до зовнішньої сонної артерії, вкрай до порожнини її гілок першого або другого порядку, під ангіоскопічним контролем, а кількість хімічних агентів при інфузії зменшують у 3-4 рази.

На відміну від прототипу, сукупність відокремлюючих ознак, що заявляється, складає підстави для здійснення селективної катетеризації з забезпеченням майже 100 %-ї селективності підведення хіміоагентів до пухлин й уражених тканин в первинній концентрації, а з іншого боку - зменшує вплив на здорові тканини, органи та системи.

Зменшення концентрації хімічних препаратів у загальному кровотоці забезпечується понадсумковим результатом, який забезпечується відос-

коналенням загальної схеми катетеризації з вибором іншої кровопостачальної гілки (з використанням найбільш раціональних судин) «вкрай до порожнини гілки першого або другого порядку зовнішньої сонної артерії» та потужності інфузії. Відтак, селективізація впливу на злоякісні новоутворення ротоглотки набуває можливості підібрати найбільш оптимальне дозування хіміоагентів, адекватно до конкретних клінічних ситуацій з урахуванням негативних наслідків поліхіміотерапії, що впливають на здорові тканини і підвищує загальну ефективність лікування.

Найбільш оптимальне виконання інфузії хіміопрепаратів відбувається при зниженні заданої кількості у 3-4 рази. Таке зниження кількості хіміопрепаратів є набагато нижчим ніж за прототипом. Зниження кількості хімічних агентів при інфузії менше ніж у 4 рази є недоцільним бо зменшується ефективність хіміотерапії на тлі усього комплексу заходів. Вживання хімічних речовин у кількості більше ніж 3 рази - недоцільно також, бо підвищується ризик негативного хімічного впливу на здорові органи та системи.

Отже відхилення запропонованих доз препаратів від запропонованих під час проведення хіміотерапії, має суттєвий вплив на ефективність лікування та зменшення розвитку соматичних ускладнень.

Разом із цим, селективний шлях катетеризації, що покладений до основи винаходу при його використанні підвищує означений вище технічний результат, переважно за рахунок черезшкірної пункції поверхневої стегневої артерії (замість використання вискової артерії за прототипом).

Таким чином сукупність істотних відокремлюючих ознак є суттєвою, бо має причинно-наслідковий зв'язок з технічним результатом, що заявляється. Крім того - додатково спрощується методика катетеризації за рахунок виключення операційного доступу до артерії.

Відомості, що підтверджують здійснення способу комбінованого лікування злоякісних пухлин ротоглотки, полягають у наступному.

Для отримання означеного вище технічного результату виконують кризьшкірну пункцію поверхневої стегневої артерії і пропускають дистальний кінець катетера послідовно крізь черевний та грудневий відділи аорти дугу останньої та розміщують катетер у зовнішній сонній артерії, здебільшого у порожнині однієї з її гілок першого або другого порядку, з відповідною фіксацією. Усі пересування катетеру здійснюють під ангіоскопічним контролем, без здійснення оперативного доступу до судин. Внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію виконують по стандартній п'ятиденній схемі тривалими фракційними інфузіями з використанням дозатора лікарських речовин. За рахунок підвищеної селективності інфузії хіміопрепаратів виконують у дозі, що в 3-4 рази менше ніж за прототипом, яка за багатьма клінічними прикладами є оптимальною для отримання високого терапевтичного ефекту. Комплексне лікування супроводжують дистанційною гамма-терапією, режим і схему її здійснення для впливу на зони ураження ротоглотки обирають у залежності від складності патологічних обставин.

**Приклад.**

Хворий Туровський Валерій Олександрович, знаходився на стаціонарному лікуванні в лор-онкологічному відділенні обласної клінічної лікарні ім. І. І. Мечникова, м. Дніпропетровська, із 12.07.1999, із Ds Рак ротоглотки справа III ст., стан після селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (07.99), дистанційної гамма-терапії (50 Гр, 09.99), III кл. гр. Т3N0M0.

При надходженні скарги на болі в горлі справа, що посилюються при ковтанні, почуття стороннього тіла в горлі.

У анамнезі вищевказані скарги з'явилися 3 місяця тому лікувався за місцем проживання від загострення хр. тонзиліта. Обстежений у 8-ой м. л. - узяті біопсія ПГД №9993-96/ 02.07.1999 - Плоскоклетинний Сг з ороговінням. Надійшов у лор-онкологічне відділення для стаціонарного лікування.

Об'єктивно при фарингоскопії горбиста рожева пухлина, що інфільтрує, уражала всю нішу правої піднебінної мигдалини, передню піднебінну дужку з переходом на альвеолярно-піднебінну складку й альвеолярний паросток нижньої щелепи, із великою виразкою в центрі пухлини. Регіонарні лімфовузли не пальпувалися.

12.07.99 УЗД шиї - Додаткових ехоструктур не виявлено.

13.07.99 Термографія ротоглотки - Є зона неоднорідної гіпертермії в області проекції піднебінної мигдалини справа ДТ=+0.8-1.0°C у проекції регіонарних л/вузлів без особливостей. Термічна картина відповідає клінічному діагнозу.

13.07.99 ОАК - Нв-155г/л, зр-4.6\*10<sup>12</sup>/л, ЦП-1.0, л-8.6\*10<sup>9</sup>/л, СОЗ-20мм/ч, с-58, з-2, 6-1, м-6, л-33.

13.07.99 ОАМ - 100.0, реакція-слабокисла, пл-1025, білок - сліди.

13.07.99 Біохімія крові - біл-15.6, прямий-4.1, непр-11.5, АСТ-0.26, АЛТ-0.34, Амил-27, Тим пр-1.0, Кальц-2.7, Хлор-94, Моч-7.5, Зал азот-13.4, Азот моч-4.0, Об білок-68, Коагулограма - Протр час-21, протр індекс-100, толер плазми-10, Рекальц плазми-63. Цукор крові-3.3 ммоль/л.

За тиждень до початку спеціального лікування хворому проводилася антиагрегантна профілактична терапія щодо загальноозміцнення.

20.07.99 Операція - Під місцевим знеболюванням і внутрішньовіднебінним потенціюванням зроблена кризшкіряна пункція зовнішньої стегнової артерії в паховій області справа. Під контролем контрастної ангіоскопії катетер Cobra 5F, 1m, проведений через черевний, грудний відділ аорти, її дугу, загальну сонну артерію в зовнішню сонну артерію, а дистальний, робочий кінець катетера встановлений у гілку зовнішньої сонної артерії першого порядку - висхідну глоткову артерію. При контрастній ангіоскопії чітко візуалізується патологічно змінена капілярна мережа пухлини. Катетер фіксований до шкіри вузловим, шовковим швом. Ускладнень, побічних реакцій не виявлялося.

Хворому з 21.07.99 проводилася селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, методом тривалих, фракційних інфузій через катетер, за допомогою дозатора лікарських речовин ДЛВ-1, із швидкістю 50мл у час. За схемою:

-Метотрексат по 10 мг на 100 мл ізотон. фіз. р-на в/а 1,2,3,4,5-й день

-Блеоміцин по 5мг на 100 мл ізотон. фіз. р-на в/а 1,2,3,4,5-й день

-Цисплатин по 10 мг на 100 мл ізотон. фіз. р-на в/а 1,2,3,4,5-й день

Також проводилася супутня антиагрегантна, що загальноозміцнювальна профілактична терапія.

25.07.99 Проведений останній сеанс, і кінцевий курс поліхіміотерапії, катетер віддалений, без ускладнень і побічних реакцій.

05.08.99 ОАК - Нв-145г/л, зр-4.4\*10<sup>12</sup>/л, ЦП-1.0, л-8.0\*10<sup>9</sup>/л, СОЗ-15мм/ч, с-54, з-1, 6-1, м-5, л-39.

05.08.99 ОАМ - 100.0, реакція-слабокисла, пл-1022, білок - сліди.

05.08.99 Біохімія крові - біл-18.8, прямий-5.2, непр-13.6, АСТ-0.30, АЛТ-0.45, Амил-27, Тим пр-1.0, Кальц-2.6, Хлор-96, Моч-7.7, Зал азот-14.0, Азот моч-4.5, Об білок-75, Коагулограма - Протр час-19, протр індекс-98, толер плазми-11, Рекальц плазми-66. Цукор крові-3.6 ммоль/л.

10.08.99 Об'єктивно при фарингоскопії слизовата ніша і дужок правої піднебінної мигдалини, нижнього альвеолярного паростка чиста зпелка гіперемована. Патологічний пухлинний тканини не виявлено зев симетричний.

10.08.99 Термографія ротоглотки - Відзначається незначна локальна гіпертермія в області піднебінної мигдалини справа з ДТ=+0.6°C, що може говорити про запальні явища. Клінічно повний регрес пухлини.

Відзначається повна відповідь пухлини на проведені лікування, регрес оціни на 100%.

3.11.08.99 Почати і проведений курс фракційної дистанційної гамма-терапії на область пухлини і шляху регіонарного лімфовідтоку в загальній дозі 50 Гр по 2 Гр 25 сеансів.

За час лікування і подальшого спостереження хворого не відзначалося ніяких побічних реакцій і ускладнень, показники лабораторних аналізів крові і сечі нирково-печінкового комплексу, у порівнянні з тими ж показниками до лікування практично не змінилися і знаходилися в межах норми, що говорить про відсутність зниження функції печінки і нирок, гемопоеза й ін. На момент подачі заявки безрецидивний плин більш одного року.

Також аналогічним методом у лор-онкологічному відділенні обласної лікарні ім. І. І. Мечникова проведено лікування ще в 4-х хворих раком ротоглотки III і IV ст. При цьому до початку променевої терапії у всіх хворих відзначалася повна відповідь пухлини, тобто регрес її більш 50%, а в 2-х випадках 100% регрес, а після лікувального курсу дистанційної гамма-терапії у всіх 100% повний регрес пухлини. У 3-х хворих відзначалися обороти післяпроменевої епітеліти I і II ст., інших побічних реакцій і ускладнень не відзначалося. Повторних курсів хіміо- і променевої терапії не проводилося. У всіх хворих на момент подачі заявки відзначається безрецидивний плин.

Таким чином, можна зробити висновок, що за допомогою запропонованої методики селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії досягається висока ефективність лікування раку ротоглотки в неоперабельних формах, і практично повний виняток появи соматичних ускладнень, при проведенні хіміотерапії.

На думку заявника, технічний результат, що заявляється, може бути досягнутим також при комплексному впливі на первинні, рецидивуючі та залишкові пухлини порожнини носу, біляносових порожнин, верхньої щелепи, носової частини горла, язика, білявушної слинкової залози, середнього та зовнішнього вуха, гортані, щитовидної залози та інших органів і тканин голови та шиї

Отже, викладені вище відомості свідчать про виконання наступної сукупності умов засоби, що втілюють заявлений винахід при здійсненні, передбачають їх використання в оториноларингології, здебільшого в онкології при лікуванні неоперабельних форм раку органів голови та шиї, для заявленого винаходу у тому вигляді, який надано у незалежному пункті формули, підтверджена можливість здійснення за допомогою вказаних в заявці чи відомих до дати пріоритету засобів; заявлений об'єкт при здійсненні здатний забезпечити досягнення очікуемого заявником технічного результату, що характеризується підвищенням ефективності лікування та вилученням соматичних ускладнень шляхом селективної неоперативної катетеризації для подальшої поліхіміотерапії знизженими (у 3-4 рази) дозами хімічних препаратів при використанні винаходу.

На думку заявника, заявлений винахід відповідає критеріям винаходу «новизна», «винахідницький рівень», «промислова придатність» і може бути кваліфікований винаходом України

Джерела інформації:

1. Заяв. 95116142/14 Росии, МПК А61В17/00 Способ удаления опухолей ротоносоглотки, обладающих инфильтрующим ростом / В Ф Останин (Россия). - №95116142, заявл. 19 09 95; опубл. 20.02 98

2. Пат. 10891 України, МПК А61В17/00 Спосіб пластики дефектів порожнини рота та ротоглотки / С.М.Шувалов (Україна) - №95125346, заявл. 18 12 95, опубл. 25 12 96

3. Заяв. 95119175/14 Росии, МПК А61В17/24 Способ лечения больных с неоперабельными формами плоскоклеточного рака с локализацией в области слизистой оболочки органов полости рта и ротового отдела глотки / В В Карасева, Л И Мусабаева, Е.Б Милонова, З Д Кицманюк, И В Вихлянов (Россия) - №95119175; заявл. 14 11 95; опубл. 27.11 97.

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

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03