



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55726** (13) **U**  
(51) МПК-2011.01  
**A61B 6/00**  
**A61M 5/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОГЕННУ САРКОМУ

1

(21) u201006457

(22) 27.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) НОВАК ОЛЕНА МИЛОСЛАВІВНА, ЮГРИНОВ  
ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ, ДЕДКОВ АНАТОЛІЙ ГРИГО-  
РОВИЧ, РОДЗАЄВСЬКИЙ СЕРГІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ,  
СУПРУНЕНКО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ,  
КІНДРАТИШИН БОГДАН ТЕОДОРОВИЧ

2

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

(57) Спосіб лікування хворих на остеогенну сарко-  
му, що включає стандартну схему лікування з чо-  
тирьох курсів передопераційного внутрішньосу-  
динного введення цитостатиків, який  
**відрізняється** тим, що остаточну кількість курсів  
неоад'ювантної хіміотерапії визначають індивідуа-  
льно за серійними ангиограмами з урахуванням  
ступеня інгібіції неоваскулярної сітки пухлини.

Корисна модель належить до галузі медицини,  
а саме до онкології і може бути використана в  
комбінованому лікуванні хворих на остеогенну  
саркому.

Основним методом лікування хворих на остео-  
генну саркому вважається комбінований. З метою  
девіталізації, зменшення маси пухлини та віднов-  
лення функції ураженої кінцівки проводять нео-  
ад'ювантну хіміотерапію за стандартною схемою з  
використанням трьох препаратів першої лінії тера-  
пії (метотрексат високодозовий, цисплатин, доксо-  
рубіцин). Після цього виконують хірургічне вида-  
лення пухлини [1].

Основним показником ефективності проведе-  
ного передопераційного лікування хворих на остео-  
генну саркому є лікувальний патоморфоз. Високим  
ступенем лікувального патоморфозу вважається  
девіталізація пухлини на 90% і більше [2].

Можливо індивідуалізувати лікування хворих  
на остеогенну саркому, спостерігаючи по послідо-  
вним ангиограмам за змінами інгібіції неоваскуляр-  
ної сітки пухлини [3].

Неоваскулярна сітка, як ангиографічний суб-  
страт пухлини, добре розвинута у більшості хво-  
рих на остеогенну саркому [4].

За найближчий аналог обрано спосіб індивіду-  
алізації лікування хворих на остеогенну саркому за  
допомогою послідовних ангиограм [The value of  
serial arte-riography in osteosarcoma: delivery of  
chemotherapy, determination of therapy duration, and  
prediction of necrosis / W. Cullen, A. Jamroz, L.  
Stevens [et al.] // J. of Vase, and Intervent. Radiology.  
- 2005. - Vol. 16. - P. 1107-1119], за яким інгібіція  
неоваскулярної сітки пухлини на послідовних анги-

ограмах свідчить про ефективність неоад'ювантної  
хіміотерапії та дає можливість отримувати лікува-  
льний патоморфоз високого ступеню.

Перевагою найближчого аналогу є те, що  
впродовж 3 курсів проводили порівняльний аналіз  
неоад'ювантної хіміотерапії за серійними ангиогра-  
мами, досліджували та порівнювали інгібіцію нео-  
васкуляризації пухлини, після чого проводили  
оперативне втручання і визначали лікувальний  
патоморфоз.

Недоліками найближчого аналогу є те, що при  
будь-яких показниках інгібіції неоваскуляризації  
після проведення 3 курсів неоад'ювантної хіміоте-  
рапії, подальше лікування більше не проводилось.

В основу корисної моделі поставлено задачу  
удосконалити спосіб лікування хворих на остео-  
генну саркому шляхом індивідуалізації кількості  
курсів неоад'ювантної хіміотерапії за серійними  
ангиограмами із врахуванням показників інгібіції  
неоваскуляризації, що дасть можливість досягти  
більш значного лікувального патоморфозу та зни-  
зити токсичність лікування, що в подальшому до-  
зволить виконувати органозберігаючі втручання та  
поліпшити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином.

Хворому пунктують загальну стегнову артерію  
на ураженій кінцівці на 1,5-2см вище пахової скла-  
дки в проекції найвідчутнішої пульсації. Під кутом  
45° голку занурюють в антеградному напрямку до  
току крові. Використовують металевий провідник з  
тефлоновим покриттям Emerald Guidewire „Cordis”  
0.35 in. довжиною 150см з кривизною 3мм  
(STANDARD J-TIP) форми „J” з номером за ката-

(19) **UA** (11) **55726** (13) **U**

логом 502-542, який через пункційну голку (коли її кінцевий відділ знаходиться в артеріальній порожнині, про що свідчить одержана порція артеріальної крові) обережно занурюють у дистальному напрямку. Кінцевий відділ провідникового катетера зупиняють у проекції нижньої третини стегна. Переконавшись у розташуванні провідника саме в поверхневій стегновій артерії, пункційну голку видаляють, а по провіднику заводять інтрод'юсер Avantі + „Cordis" з номером за каталогом 504-605 X. Потім по провіднику через інтрод'юсер вводять робочий катетер. Використовується прямий катетер STR REF „Cordis" F - 4 з 8 боковими отворами довжиною 65см 0.035 in. з номером за каталогом 532-420 T. Діаметр дистального відділу катетера повинен бути меншим за діаметр магістральної судини на рівні судин пухлини, які підлягають катетеризації.

Під час першої оглядової й пошукової ангіографії виконують роздільну катетеризацію аферентних судин, уточнюють їх кількість, ступінь васкуляризації пухлини, рівномірність її контрастування, наявність та розвинутість неоваскулярної сітки і паренхіми пухлини. Неоваскулярна сітка при остеогенній саркомі в більшості випадків гіпертрофована.

Селективна або суперселективна ангіографія дає змогу прослідкувати систему кровопостачання пухлини, її локалізацію і межі, розповсюдженість на оточуючі тканини, зацікавленість найближчого суглоба та магістральної артерії. Катетер залишають у домінантній аферентній артерії пухлини або встановлюють кінцевий відділ катетера в магістральну судину нижче останньої артерії, яка не бере участі в кровопостачанні пухлини, для проведення довготривалої інфузії цитостатиків згідно з протоколом лікування.

Під час наступних ангіографій спостерігають зміни інгібіції неоваскуляризації пухлини, і за її наявності планують наступний курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії, а при її відсутності планують хірургічне втручання.

Ангіографічне обстеження проводять на апараті Stenoscor 9000, внутрішньо-артеріальне введення розчину цитостатиків виконують через спеціальну систему інфузоматом BJBraun.

Після завершення курсу внутрішньоартеріальної хіміотерапії катетер поступово видаляють з катетеризованої артерії.

Передопераційну внутрішньосудинну хіміотерапію проводять за схемою:

1-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії:

1, 2 день -  $60\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $120\text{мг/м}^2$ );

3, 4 день -  $30\text{мг/м}^2 \times 2$  доксорубіцину у вигляді в/в інфузії ( $60\text{мг/м}^2$ ).

2-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 3 тижні):

12  $000\text{мг/м}^2$  метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

3-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 2 тижні):

12  $000\text{мг/м}^2$  метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

4-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 2 тижні):

1, 2 день -  $60\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $120\text{мг/м}^2$ );

3, 4 день -  $30\text{мг/м}^2 \times 2$  доксорубіцину у вигляді в/в інфузії ( $60\text{мг/м}^2$ ).

Після 4-го курсу неоад'ювантної хіміотерапії під час агіографічного дослідження судинної строми пухлини аналізують динаміку рівня пухлинної неоваскуляризації. Після оцінки відповіді пухлини пацієнтів розподіляють на 2 групи для подальшого індивідуального лікування.

У групі хворих без ознак неоваскуляризації після стандартного неоад'ювантного лікування через 2 тижні проводять оперативне втручання, та оцінюють фактичний лікувальний патоморфоз.

У другій групі хворих зі збереженими ознаками неоваскуляризації після стандартного неоад'ювантного лікування хіміотерапію продовжують в інтенсивному режимі підвищеними дозами цисплатину.

5-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 3 тижні):

1, 2 день -  $75\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $150\text{мг/м}^2$ ).

6-й курс неоад'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 3 тижні):

1, 2 день -  $75\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $150\text{мг/м}^2$ ).

У групі хворих після індивідуального неоад'ювантного лікування через 2 тижні проводять оперативне втручання, та оцінюють фактичний лікувальний патоморфоз.

Після хірургічного лікування пацієнти обох груп отримують ад'ювантну терапію препаратами, що використовувалися в неоад'ювантному режимі.

За заявленим способом було проліковано 25 хворих з гістологічно верифікованими остеогенними саркомами кісток.

Прикладами реалізації заявленого способу лікування є витяги з двох історій хвороб.

I. Хворий С, 1988 року народження. Історія хвороби №7474.

Звернувся у відділення онкоортопедії Національного інституту раку зі скаргами на наявність пухлини правого стегна, біль у проекції пухлини.

Після обстеження 11.09.2007 року встановлено клінічний діагноз: Остеогенна саркома нижньої третини правої стегнової кістки T2N0M0, ІІБ стадія, ІІ клінічна група.

Патогістологічний висновок №2917 від 10.09.07: В матеріалах біопсії елементи остеогенної саркоми.

З 13.09.2007 року розпочато лікування. Хворому проведено 4 курси поліхіміотерапії згідно з протоколом.

Хворому пунктують загальну стегнову артерію на ураженій кінцівці на 1,5-2см вище пахової складки в проекції найвідчутнішої пульсації. Під кутом  $45^\circ$  голку занурюють в антеградному напрямку до току крові. Використовують металевий провідник з тефлоновим покриттям Emerald Guidewire „Cordis" 0.35 in. довжиною 150см з кривизною 3мм (STANDARD J-TIP) форми „J" з номером за каталогом 502-542, який через пункційну голку (коли її кінцевий відділ знаходиться в артеріальній порож-

нині, про що свідчить одержана порція артеріальної крові) обережно занурюють у дистальному напрямку. Кінцевий відділ провідникового катетера зупиняють у проекції нижньої третини стегна. Переконавшись у розташуванні провідника саме в поверхневій стегновій артерії, пункційну голку видаляють, а по провіднику заводять інтрод'юсер Avantі + „Cordis” з номером за каталогом 504-605 X. Потім по провіднику через інтрод'юсер вводять робочий катетер. Використовується прямий катетер STR REF „Cordis” F - 4 з 8 боковими отворами довжиною 65см 0.035 in. з номером за каталогом 532-420 T.

Під час першої оглядової й пошукової ангіографії були виявлені розвинуті аферентні артерії, гіпертрофована неоваскулярна сітка та паренхіма пухлини.

Кінцевий відділ катетера залишили в магістральній судині нижче останньої артерії, яка не приймає участі в кровопостачанні пухлини для проведення внутрішньо-артеріальної довготривалої інфузії цитостатиків згідно з протоколом лікування.

Ангіографічне обстеження проводили на апараті Stenoscor 9000, внутрішньо-артеріальне введення розчину цитостатиків виконували через спеціальну систему інфузоматом B|Braun.

Після завершення курсу внутрішньоартеріальної хіміотерапії катетер поступово видалили з катетеризованої артерії.

Передопераційну внутрішньо-судинну хіміотерапію проводили за схемою:

1-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії:

1, 2 день -  $60\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $120\text{мг/м}^2$ );

3, 4 день -  $30\text{мг/м}^2 \times 2$  доксорубіцину у вигляді в/в інфузії ( $60\text{мг/м}^2$ ).

2-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії (через 3 тижні):

$12\ 000\text{мг/м}^2$  метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

3-й курс неoad'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 2 тижні):

$12\ 000\text{мг/м}^2$  метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

4-й курс неoad'ювантної внутрішньосудинної хіміотерапії (через 2 тижні):

1, 2 день -  $60\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $120\text{мг/м}^2$ );

3, 4 день -  $30\text{мг/м}^2 \times 2$  доксорубіцину у вигляді в/в інфузії ( $60\text{мг/м}^2$ ).

Після 4-го курсу неoad'ювантної хіміотерапії, під час ангіографічного дослідження, була визначена повна інгібіція неоваскуляризації пухлини.

13.12.2007 року була проведена операція - резекція дистального кінця правої стегнової кістки з пухлиною, ендопротезування правого колінного суглоба ендопротезом «Імед».

Лікувальний патоморфоз становив - 0,0%

Після операції пацієнт отримав 4 курси ад'ювантної хіміотерапії (метотрексат вискодозовий, цисплатин, доксорубіцин).

За період спостереження (28 місяців) - рецидиву або метастазів пухлини у хворого не виявлено.

II. Хворий В., 1987 року народження. Історія хвороби №3417. Звернувся у відділення онкоортопедії Національного інституту раку зі скаргами на постійний ниючий біль у верхній третині лівої гомілки.

Після обстеження 28.03.2005 року встановлено клінічний діагноз: Остеогенна саркома лівої великої гомілкової кістки T2N0M0, ІІБ стадія, ІІ клінічна група.

Патогістологічний висновок №8382 - 3/05 від 06.04.05: Елементи остеогенної саркоми.

З 26.02.2005 року розпочато лікування. Хворому проведено 4 курси поліхіміотерапії згідно з протоколом.

Хворому пунктують загальну стегнову артерію на ураженій кінцівці на 1,5-2см вище пахової складки в проекції найвідчутнішої пульсації. Під кутом  $45^\circ$  голку занурюють в антеградному напрямку до току крові. Використовують металевий провідник з тефлоновим покриттям Emerald Guidewire „Cordis” 0.35 in. довжиною 150см з кривизною 3мм (STANDARD J-TIP) форми „J” з номером за каталогом 502-542, який через пункційну голку (коли її кінцевий відділ знаходиться в артеріальній порожнині, про що свідчить одержана порція артеріальної крові) обережно занурюють у дистальному напрямку. Кінцевий відділ провідникового катетера зупиняють у проекції нижньої третини стегна. Переконавшись у розташуванні провідника саме в поверхневій стегновій артерії, пункційну голку видаляють, а по провіднику заводять інтрод'юсер Avantі + „Cordis” з номером за каталогом 504-605 X. Потім по провіднику через інтрод'юсер вводять робочий катетер. Використовується прямий катетер STR REF „Cordis” F - 4 з 8 боковими отворами довжиною 65см 0.035 in. з номером за каталогом 532-420 T.

Під час першої оглядової й пошукової ангіографії була виявлена гіпертрофована неоваскулярна сітка пухлини.

Кінцевий відділ катетера залишили в магістральній судині нижче останньої артерії, яка не приймає участі в кровопостачанні пухлини для проведення внутрішньоартеріальної довготривалої інфузії цитостатиків згідно з протоколом лікування.

Ангіографічне обстеження проводили на апараті Stenoscor 9000, внутрішньоартеріальне введення розчину цитостатиків виконували через спеціальну систему інфузоматом B|Braun.

Після завершення курсу внутрішньоартеріальної хіміотерапії катетер поступово видалили з катетеризованої артерії.

Передопераційну внутрішньосудинну хіміотерапію проводили за схемою:

1-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії:

1, 2 день -  $60\text{мг/м}^2 \times 2$  цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза -  $120\text{мг/м}^2$ );

3, 4 день -  $30\text{мг/м}^2 \times 2$  доксорубіцину у вигляді в/в інфузії ( $60\text{мг/м}^2$ ).

2-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії (через 3 тижні):

12 000мг/м<sup>2</sup> метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

3-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії (через 2 тижні):

12 000мг/м<sup>2</sup> метотрексату у вигляді 4-годинної в/в інфузії.

4-й курс неoad'ювантної внутрішньо-судинної хіміотерапії (через 2 тижні):

1, 2 день - 60мг/м<sup>2</sup> x 2 цисплатину у вигляді в/а інфузії (загальна доза - 120мг/м<sup>2</sup>);

3, 4 день - 30мг/м<sup>2</sup> x 2 доксорубіцину у вигляді в/в інфузії (60мг/м<sup>2</sup>).

Після 4-го курсу неoad'ювантної хіміотерапії, під час ангіографічного дослідження, була визначена повна інгібіція неоваскуляризації пухлини.

28.08.2005 року була проведена операція - резекція проксимального кінця лівої великої гомілкової кістки з пухлиною, ендопротезування лівого колінного суглоба ендопротезом «Інмед».

Лікувальний патоморфоз становив - 0,0%

Після операції пацієнт отримав 6 курсів ад'ювантної хіміотерапії (метотрексат високодозовий, цисплатин, доксорубіцин).

За період спостереження (36 місяців) - рецидиву або метастазів пухлини у хворого не виявлено.

Джерела інформації

1. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 - year experience in 789 patients treated at a single institution / G. Bacci, A. Longhi, M. Versari [et al.] // Cancer. - 2006. - Vol. 106, № 5. —P. 1154-1161.

2. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже веков (опыт полувекового исследования) / Н. Н. Трапезников, М. Д. Алиев, Г. Н. Мачак [и др.] // Вест. Российской академии медицинских наук. - 2001. - Т. 9. - С. 46-49.

3. C. Kalifa, Neoadjuvant treatment in osteosarcomas / L. Brugier, M. C Le Deley // Bull. Cancer. - 2006. - Vol. 93, № 11. - P. 1115-1120.

4. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: results of a neoadjuvant chemotherapy protocol (JOR/OS-3) with high-dose methotrexate, intra-arterial or intravenous cisplatin, doxorubicin, and salvage chemotherapy based on histologic tumor response / S. Ferrari, M. Mercuri, P. Picci [et al.] // Tumori. - Vol. 85. - P. 458-464.

5. The value of serial arteriography in osteosarcoma: delivery of chemotherapy, determination of therapy duration, and prediction of necrosis / W. Cullen, A. Jamroz, L. Stevens [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. - 2005. -Vol. 16.- P. 1107-1119 (прототип).