



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66112** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 5/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

1

2

**(21)** u201106555**(22)** 25.05.2011**(24)** 26.12.2011**(46)** 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.**(72)** ЩЕГЛОВ ВІКТОР ІВАНОВИЧ, АННІН ЄВГЕН  
ОЛЕКСІЙОВИЧ, РИБАЛЬЧЕНКО СЕРГІЙ ВІКТО-  
РОВИЧ, ОЛІЙНИК ГАЛИНА МИХАЙЛІВНА**(73)** ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВО-  
ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОВАСКУЛЯРНОЇ НЕЙ-  
РОРЕНТГЕНОХІРУРГІЇ НАМН УКРАЇНИ"**(57)** 1. Спосіб лікування злоякісних новоутворень  
головного мозку, що включає внутрішньосудинне  
введення хіміопрепаратів, який **відрізняється**тим, що хіміотерапевтичні засоби вводять внутрі-  
шньоартеріально через катетер в судину, яка хар-  
чує дану ділянку мозку.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ка-  
тетер вводять до місця розташування пухлини  
через артерію та судини, які живлять пухлину.3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що вве-  
дження хіміотерапевтичних засобів через катетер  
до місця розташування пухлини дозволяє збіль-  
шити їх терапевтичну ефективність та одночасно  
понижити терапевтичні дози препаратів, а відпові-  
дно і токсичну дію на периферичну кров, органи та  
системи організму.

Корисна модель належить до галузі медицини,  
а саме - нейроонкології і може бути застосована  
для лікування злоякісних пухлин головного мозку.

Злоякісні пухлини головного мозку зустріча-  
ються в 30-60 % випадків пухлин головного мозку,  
характеризуються інфільтративним ростом та в  
60-70 % спостережень розповсюджуються в меді-  
анні структури [1, 2].

Проблема лікування хворих із злоякісними но-  
воутвореннями головного мозку у зв'язку з їх по-  
ширенням та тенденцією до зростання їх кількості  
дуже актуальна.

Внутрішньомозкові пухлини мають специфічні  
особливості: відсутність чітких кордонів з мозком,  
часті рецидивування, часто низьку чутливість до  
хіміо- та радіотерапії. При оперативному видален-  
ні цих пухлин виникають рецидиви майже в 75 %  
випадків [3].

Не дивлячись на те, що в лікуванні злоякісних  
пухлин головного мозку часто використовується  
комплексний підхід, який включає в себе оператив-  
не втручання та хіміопротименову терапію, середня  
тривалість життя більшості хворих з низько дифе-  
ренційними гліомами не перевищує 12 місяців [4,  
5].

Покращення результатів комбінованого ліку-  
вання злоякісних пухлин головного мозку пов'язане  
з використанням ефективних протипухлинних  
препаратів та їх комбінації. Так, рекомендований  
до використання в нейроонкології алкілюючий ци-  
тостатичний препарат другого покоління - темодал

(темозоломід). Відмічається ефективність викори-  
стання в комбінованому лікуванні злоякісних пух-  
лин головного мозку препарату темодал [6]. Вияв-  
лено збільшення медіани часу до прогресування в  
групі хворих, які одержували комбіновану хіміо-  
променеву терапію з використанням темозоломід  
[7] та відмічені такі ускладнення як тромбоцитопенія  
талімфопенія 3 та 4 ступеня, які розвивалися у 5 %  
хворих [8]. Загальна медіана виживання хворих,  
яким в комплексне лікування був включений темо-  
дал склала 18 місяців, середній термін безрециди-  
вного виживання був 10,5±1,7 місяців (медіана - 12  
місяців) [9]. Деякі автори спостерігали об'єктивний  
ефект лікування темодалом після 3-4 курсів при-  
йому препарату [10]. Оцінка ефективності темода-  
лу по відношенню до злоякісних пухлин головного  
мозку неоднозначна та коливається в широких  
межах: від констатації максимальної реакції пух-  
лин на лікування препаратом (або стабілізації  
процесу) до відсутності ефекту.

Використовують також препарати - прокарба-  
зин (натулан), нітрозолохідні: ломустин (CCNU),  
кармустин (BCNU), німустин (ACNU, нідран), фо-  
темустин (мостофоран), дакарбазин (ДТИК), а та-  
кож іротекан, етопозид, теніпозид, вінірістін. Ци-  
сплатин, карбоплатин, паклітаксел. Найбільш  
популярні комбінації препаратів - комплекс PCV  
(ломустин + прокарбазин + вінкрістін); ломустин +  
доксорубіцин + теніпозид; цисплатин + BCNU (вну-  
трішньоартеріально); цисплатин + доксорубіцин +

(19) **UA** (11) **66112** (13) **U**

циклофосфамід; німустин + теніпозид; дакарбазин + карбоплатин; етопозид + цисплатин [11].

При неоперабельних гліомах проводилась хіміотерапія в різних режимах: комбінації PCV та PNV (нідран/ломустин + вінкрістин + натулан), монокіміотерапія містофораном та темодалом, комбінація темодал + цисплатин. Одержали виживання хворих з анапластичними астроцитомами - більше 25 місяців, з гліобlastомами - 9,5 місяців [12].

Ефект від проведеної хіміотерапії не може приховувати її недоліків і негативних сторін, пов'язаних з розповсюдженням дії хіміопрепарату не тільки на пухлинну тканину, але й на весь організм в цілому:

По-перше на кістковий мозок, пригнічуючи лейко- і тромбоцитоз, на кишківник, викликаючи виразковий ентероколіт.

По-друге пригнічує імунну систему організму, що не дозволяє застосовувати препарати в дозах, необхідних для повного пригнічення злоякісного росту.

Якщо врахувати, що для зниження пухлинних клітин необхідна доза в 10-12 разів вище тих, що максимально переносяться організмом, стає очевидним, що системна хіміотерапія має обмеження [13].

Для внутрішньовенного введення застосовується протипухлинний препарат цисплатин в дозі - 140 м/мг<sup>2</sup>, кармустин - 140 м/мг<sup>2</sup>.

Недостатня ефективність системної хіміотерапії та вираженості побічних явищ змушує відпрацювати нові методи регіонарної терапії, яка б дозволила зменшити розповсюдження хіміопрепарату по артеріальному руслу, збільшити локальну концентрацію його, зменшити побічні явища [14, 15].

Найважливішим у хіміотерапії є тривалість контакту хіміопрепарату з пухлиною, це обумовлено тим, що цитостатичні речовини асимілюються клітиною в період активного метаболізму. Метаболізм співпадає з інтерфазою, яка продовжується 7-8 годин. А в період мітозу клітина не чутлива до цитостатиків, так як інтерфаза триваліша мітозу, тому збільшується імовірність загибелі більшої кількості пухлинних клітин завдяки тривалості контакту хіміопрепарату з пухлиною.

Задачею корисної моделі є застосування хіміотерапевтичних засобів в значно менших дозах і їх підведення через катетери до місця розташування пухлини; удосконалення методики проведення селективної ендovasкулярної інфузії цитостатиків при злоякісних пухлинах головного мозку; аналіз близьких та віддалених результатів лікування внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Поставлена задача вирішується тим, що селективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія проводиться в лікувальних курсах у хворих із злоякісними пухлинами головного мозку, так як ад'ювантна терапія після оперативного втручання, променевої терапії та хіміотерапії проводиться всім хворим (40) в післяопераційному періоді на 7-10 добу після втручання. В подальшому хворим проводяться повторні курси хіміотерапії через кожні 6 тижнів. Введення хіміопрепарату здійснюється внутріш-

ньоартеріально відповідно до локалізації пухлини. Застосовуються протипухлинні препарати - кармустин BCNU в дозі 100 м/мг<sup>2</sup>, цисплатин в дозі 75 м/мг<sup>2</sup>. Вводиться розчин хіміопрепарату на протязі 20 хвилин. Використовуються від 1 до 7 катетеризацій магістральних судин з проміжком 2-7 днів.

Для проведення хіміотерапії застосовуються методи ендovasкулярного втручання з використанням мікрокатетерів (D=1,5-2Fr), балон-катетерів у відповідності до методики: під місцевою анестезією голкою з мандреном пунктують магістральну артерію (сонну або стегнову), через голку в просвіт артерії вводять мікрокатетер або невідокремлюючий балон-катетер, який під контролем рентгенівського монітору струмом крові направляється в необхідну внутрішньочерепну судину. Для введення катетера в аферентну судину (при рясній васкуляризації новоутворення) або у дистальну ділянку магістральної судини мозку, яка кровопостачає зону розташування пухлини використовують різні способи: перетяжка протилежної сонної артерії, введення в сонну артерію одночасно двох балон-катетерів (одного для короткочасної оклюзії магістральної судини мозку та при перерозподілі кровоплину, другого для хіміотерапії), застосування балонів з робочими кінцями різної форми. Для визначення джерел кровопостачання пухлини (при недостатній інформативності даних серійної ангіографії) проводять суперселективну ангіографію судин головного мозку. Особливо цінна суперселективна ангіографія в тих випадках, коли кровопостачання пухлини здійснюється за рахунок двох магістральних судин (наприклад, передньої та середньої мозкових артерій). При наявності однієї великої аферентної судини, в яку передбачається вводити хіміопрепарат, проводять тимчасову її оклюзію невідокремлюючим балон-катетером для виявлення ступеня її функціонального значення. При відсутності виражених неврологічних порушень послідовно оклюзують проксимальну частину судини хвостовим відділом невідокремлюючого балон-катетера, а через дистальний робочий кінець повільно вводять розчин препарату безпосередньо в зону кровопостачання пухлини.

При наявності декількох гіпертрофованих судин пухлини в них послідовно вводять відокремлюючі балон-катетери та після визначення їх функціонального значення стаціонарно оклюзують відокремлюючою частиною катетера-балоном (керуюча емболія судин пухлини).

У випадку харчування пухлини двома магістральними судинами проводять оклюзію дистального кінця однієї судини відокремлюючим балон-катетером та вводять в другу судину хіміопрепарат через невідокремлюючий балон-катетер. При виявленні неврологічних порушень після тимчасової оклюзії судин балони не відокремлюють від катетера, а разом з ним видаляють із судини.

Розроблений і другий варіант методики, яка основана на тому, що в просвіті аферентної судини або гілки магістральної судини, що приймає участь в кровопостачанні пухлини, залишають балон заповнений хіміопрепаратом. Для цього використовують спеціальні балони, які являють собою перфоровані циліндричні ємності із латексу,

заповнені спресованим хіміопрепаратом. З метою пролонгованої дії на зону росту пухлини балон проводять по судині та відокремлюють від катетера як можна ближче до пухлини. Здійснюється повільне вимивання струмом крові водорозчинного препарату в тканину пухлини. При повторній ангиографії, проведеній через 3-5 днів після введення в судину балону, кровоплин в аферентній судині відновлюється. Одночасно з цим через інші судини, які приймають участь у васкуляризації пухлини, повторно вводять хіміопрепарат через невідокремлюючий балон-катетер.

У випадках коли пухлина кровопостачалась дифузно та чітких аферентів не було виявлено, при проведенні мікро катетерів (діаметром 1,5-2 Fr), шляхом суперселективного введення контрастної речовини обиралась позиція, з якої більш чітко візуалізувалась судина сітка пухлини, та вводили хіміопрепарат.

Найбільш часто на протязі курсу хіміотерапії одному і тому ж хворому призначали комбіновані методи ендovasкулярних втручань (повторне введення розчину хіміопрепарату в аферентну судину: введення перфорованих відокремлюючих балон-катетерів, заповнених хіміопрепаратом; стаціонарна оклюзія частини аферентних судин) або один із методів.

Використання даного способу дозволяє знизити до мінімуму ускладнення, які викликані введенням хіміопрепарату. Практично не спостерігались типові для внутрішньовенного введення загальні токсичні прояви та локальні: мієлосупресія, нефротоксичність, тромбоцитопенія, гіпатотоксичність, нудота, блювання, алергічні реакції.

Отримані результати проведеного лікування, запропонованим нами способом, у порівнянні з традиційними методами представлені у таблиці № 1.

Таблиця № 1

Частота рецидивування злоякісних пухлин головного мозку при різних способах лікування

Метод лікування	Кільк. хворих	Кількість хворих з рецидивами					Без рецидивів протягом 3 років	
		1-й рік	2-й рік	3-й рік	за 3 роки		Абс. число	%
					Абс. число	%		
1. Операція + системна хіміотерапія + опромінення	18	16	1	1	18	100	-	-
2. Операція + внутрішньо-артеріальна хіміотерапія + опромінення	40	29	2	2	33	82,5	7	17,5

Приклади:

1. Хворий К., 1970 р.н., і.х. № 41

Операція: КПТЧ видалення внутрішньомозкової пухлини потиличної ділянки зправа (04.02.2009).

Гістологічне дослідження № 322 від 12.02.2009: Олігодендрогліома головного мозку.

Застосування: ВА селективна хіміотерапія - цисплатин - 75 м/мг<sup>2</sup>.

Результат: відсутність рецидиву протягом 26 місяців.

2. Хвора П., 1957 р.н., і.х. № 1104

Операція: КПТЧ видалення внутрішньомозкової пухлини лівої лобноскроневої ділянки (18.11.2008).

Гістологічне дослідження № 744 від 22.11.2008: Анапластична астроцитома.

Застосування: ВА селективна хіміотерапія - кармустин - 100 м/мг<sup>2</sup>.

Результат: відсутність рецидиву протягом 28 місяців.

3. Хворий К., 1977 р.н., і.х. № 366.

Операція: КПТЧ видалення внутрішньомозкової пухлини лобної ділянки (23.04.2008).

Гістологічне дослідження № 1134 від 25.04.2008: Анапластична олігодендрогліома

Застосування: ВА селективна хіміотерапія - кармустин - 100 м/мг м/мг<sup>2</sup>.

Результат: відсутність рецидиву протягом 36 місяців.

4. Хвора К., 1977 р.н., і.х. № 396.

Операція: КПТЧ видалення внутрішньомозкової пухлини лобноскроневої ділянки (22.04.2008).

Гістологічне дослідження № 1132 від 24.04.2008: Анапластична астроцитома.

Застосування: ВА селективна хіміотерапія - кармустин - 100 м/мг м/мг<sup>2</sup>.

Результат: відсутність рецидиву протягом 22 місяців.

5. Хворий Т., 1965 р.н., і.х. № 98.

Операція: КПТЧ видалення внутрішньомозкової пухлини лобної ділянки (06.02.2007).

Гістологічне дослідження № 201 від 09.02.2007: Анапластична олігоастроцитома.

Застосування: ВА селективна хіміотерапія - кармустин - 100 м/мг<sup>2</sup> м/мг<sup>2</sup>.

Результат: відсутність рецидиву протягом 46 місяців.

Таким чином, запропонований нами спосіб дозволив значно покращити результати лікування хворих із злоякісними пухлинами головного мозку, порівняно з попередньо застосованими, на 15-25 %, що дає можливість рекомендувати даний спосіб в клінічну практику нейроонкологічних клінік України.

Перелік літературних джерел:

1. Розуменко В.Д. Диагностические возможности современных методов нейровизуализации при супратенториальных глиомах с медианным распространением / В.Д. Розуменко, М.Н. Шевелев //

Матеріали XI з'їзду онкологів України, 29 трав.-2 черв. 2006 р., Крим, Судак / АМН України, МОЗ України, Українське наук. - мед. товариство онкологів, ін-т онкології АМН України. - Судак, 2006. - С. 60.

2. Карташев А.В., Виноградов В.М., Олюшин В.Е., Герасимов С.В. Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга // Вопросы онкологии.-2008. - Том. 54. - № 1. - С. 102-104.

3. Ромоданов А.П. Что за 10 лет изменилось в наших взглядах на диагностику и лечение при злокачественных глиомах головного мозга / А.П. Ромоданов // Нейрохирургия: республик межвед. сб. - К.: Здоров'я, 1992. - Вып. 25. - С. 3-9.

4. Дарьялова С.Л. Наш взгляд на комбинированное лечение злокачественных опухолей / С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, А.В. Черниченко // Рос. онкол. журнал., 1998. - № 3. - С. 76-79.

5. Комбинированное лечение супратенториальных злокачественных глиом головного мозга / В. Ступак, И. Пендюрин., Ю. Козлов, Ж. Муратов. // Материалы IV съезда нейрохирургов России, 18-22 июня 2006 г. / Асоц. нейрохирургов России. - М., 2006. - С. 223.

6. Эффективность и безопасность радикальной нейронавигационной хирургии и химиолучевой терапии темодалом у больных со злокачественными супратенториальными опухолями / А. Кривожанкин, В. Канышин, П. Семин, Е. Мелиди // Материалы IV съезда нейрохирургов России, 18-22 июня 2006 г. / Асоц. нейрохирургов России. - М., 2006. - С. 184.

7. Химиолучевое лечение глиобластом головного мезга /А. Смолин, А. Конев, А. Серекров и др. // Материалы IV съезда нейрохирургов России, 18-22 июня 2006 г. / Асоц. нейрохирургов России. - М., 2006. -С. 221.

8. Marosi Christine. Chemotherapy for malignant gliomas / Christine Marosi // Wien med Wochenschr.-2006. - Vol. 156, N 11-12. - P. 346-350.

9. Комбинированное лечение супратенториальных злокачественных глиом головного мозга / В. Ступак, И. Пендюрин., Ю. Козлов, Ж. Муратов. // Материалы IV съезда нейрохирургов России, 18-22 июня 2006 г. / Асоц. нейрохирургов России. - М., 2006. - С. 223.

10. Эффективность темодала в комбинированном лечении первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы / Г.Ш. Попуашвили, Н.Г. Атуашвили, Н.Т. Нинуа, Р.О. Шаламберидзе // Georg. Med. News.-2004.- № 7-8. - P. 36-38.

11. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // под ред. Н.И. Переводчиковой. - М., 2005.-697 с.

12. Неоперабельные глиомы: возможности лечения / Г. Кобяков, Р. Аманов, А. Коршунов [и др.] // Материалы IV съезда нейрохирургов России. 18-22 июня 2006 г. / Асоц. нейрохирургов России. - М., 2006. - С. 177-178.

13. Хіміотерапія злоякісних пухлин // под ред... Н.І. Переводчикова, В.О. Горбунова - М., 1986.-160 с.

14. Cloughesy T.F. Intra-arterial carboplatin chemotherapy for brain tumors: a dose escalation study based on cerebral blood flow / T.F. Cloughesy, Y.P. Gobin, K.L. Black. // J. Neurooncol.-1997. - Vol. 35. - P. 121-131.

15. Dropcho E.J. Phase II study in intracarotid or selective intracerebral infusion of cisplatin for treatment of recurrent anaplastic gliomas. / E.J. Dropcho, S.S. Rosenfeld, J. Vitek // J. Neurooncol.-1998. -Vol. 36. -P. 191-198.