



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60122 (13) A

(51) 7 A61M1/36, A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 2003020909

(22) 03 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Бондар Григорій Васильович, Седаков Ігор
Євгенович, Смирнов Віталій Миколаєвич, Халець-
кий Ігор Валерійович

(73) Бондар Григорій Васильович

(57) 1 Спосіб комплексного лікування хворих на
рак молочної залози, що включає селективну
внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію в не-
оад'ювантному і ад'ювантному режимах за допо-
могою безпосереднього підведення
хіміопрепаратів у басейн внутрішньої грудної ар-
терії, оперативне лікування і променеву терапію,
який відрізняється тим, що створюють умови для
попередження вторинного метастазування і по-
дальшого пухлинного росту шляхом забезпечення
максимально тривалого впливу оптимальної дозихімічного агента на пухлину і шляхи можливого її
метастазування, для чого на початку лікування
виконують неоад'ювантну поліхіміотерапію шля-
хом катетеризації епігастральної артерії, потім при
наявності повної або часткової регресії пухлини
проводять променеву терапію в режимі класичного
фракціонування дози, після чого виконують ради-
кальну мастектомію, при цьому інтраопераційно і
за допомогою введення другого катетера у
внутрішню грудну артерію через її перфорантні
пілки, після чого виконують внутрішньоартеріальну
поліхіміотерапію у ад'ювантному режимі2 Спосіб комплексного лікування хворих на рак
молочної залози за п. 1, який відрізняється тим,
що у неоад'ювантному режимі проводять від 1-го
до 3-х курсів поліхіміотерапії, відповідно до ефек-
тивності лікування і технічних можливостей, а в
ад'ювантному режимі виконують ще від 1-го до 4-х
курсів

Винахід належить до медицини, а саме - до
онкології, і спрямований на лікування хворих на
розповсюджений рак молочної залози

На сьогодні дійсним чином переглянутий підхід
до вибору способів лікування РМЗ у залежності від
стадії пухлинного процесу. Враховуючи, крім того,
що для даної локалізації злоякісних новоутворень
(які характеризуються яскраво вираженою гормо-
нальною залежністю) властиве раннє метастазу-
вання, виробилась думка про те, що виявляється
не досить лише місцево-регіонарний вплив на
пухлину, а краще використовувати увесь арсенал
існуючих засобів навіть на ранніх етапах захворю-
вання

Можливості патогенетичної терапії новоутво-
рень, зокрема раку молочної залози, значно зрос-
ли завдяки методикам внутрішньоартеріальної
хіміотерапії (ВАХТ), які найкращим чином дозво-
ляють реалізувати сучасну концепцію про можли-
вість посилення протипухлинних властивостей при
підвищеній його концентрації у пухлині. Ще більш
посилюється ефект за рахунок підтримки високої
концентрації хіміопрепаратів в ураженому органі

протягом тривалого часу, що призводить до заги-
белі максимальної кількості пухлинних клітин

Вказана наукова концепція сприяла розробці
нових способів ВАХТ, спрямованих на удоскона-
лення методу

Так, відомі способи, які включають введення
катетера у підключичну артерію на боці ураження
через внутрішню грудну артерію на рівні 2 - 3 між-
реберного проміжку, грудноакроміальну артерію і
латеральну артерію груді, шляхом виділення кож-
ної з них, за показаннями з окремого доступу, пе-
рев'язки дистального кінця і введення катетера
через проксимальний кінець з подальшим прове-
дінням у підключичну артерію до її початку від
плечоголовного стовпа, введення через катетер
окремих цитостатиків та їх сполук фракціями або
капельними тривалими курсами [Гаспарян С.А.,
Остоверхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная
длительная внутриартериальная химиотерапия
злокачественных опухолей — М Медицина,
1970 — С 117 - 124]. Недоліки цих відомих спо-
собів лікування раку молочної залози, особливо
при запальних формах раку молочної залози (тоб-

(13) A

(11) 60122

(19) UA

то, при місцеворозповсюджених формах раку, які і потребують регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії) полягали, насамперед, у виборі доступу до басейну внутрішньої грудної артерії (ВГА), який забезпечує кровопостачання молочної залози. Анатомічно основні стовпи цих артерій розміщені у зонах регіонарних лімфатичних колекторів, внаслідок чого розрізи шкіри і м'яких тканин у проекціях згаданих артерій можуть пролягати через уражену пухлинну зону, а стовпи артерій можуть бути розташовані у конгломераті метастатично уражених лімфатичних вузлів. До того ж, після оперативного втручання і опромінення на боці ураження утворюються щільні рубці, що ускладнює виділення згаданих артерій і проведення катетера, а у 5,7% випадків робить проведення катетера неможливим, у 18,3% - викликає ускладнення. Як відзначають самі автори, у 27% хворих результати лікування виявляються незадовільними [Гаспарян С.А., Остоверхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей — М. Медицина, — 1970 — С 162, 178].

Відомий також спосіб лікування раку молочної залози [Гаспарян С.А., Остоверхов Г.Е., Трапезников Н.Н. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей — М. Медицина, — 1970 — С 123 - 124], який включає проведення внутрішньоартеріальної регіонарної поліхіміотерапії шляхом введення катетера у підключичну артерію через глибоку артерію плеча. При цьому, глибоку артерію плеча виділяють з продовженого розрізу по медіальній поверхні верхньої третини плеча після пререзовки судинно-нервового пучка, де усередину від середнього нерва і назовні від локтєвого розташована плечова артерія, у свою чергу від якої відходить глибока артерія плеча. Недоліки цього відомого способу полягають у тому, що виділення глибокої артерії плеча травмує судинно-нервовий пучок, зміщення верхньої кінцівки змінює положення катетера, що призводить до тривалого спазму верхньої кінцівки і утворенню тромбів.

Відомий також спосіб лікування раку молочної залози [патент України № 29318, МПК А61 В17/00, опуб. Б 5 - 11, 16.10.2000р.], який включає проведення неoad'ювантних курсів внутрішньоартеріальної терапії, променевої терапії, ад'ювантної і лікувальні курси внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, згідно з яким катетер вводять у внутрішню грудну артерію через верхню епігастральну артерію, попередньо перев'язавши її дистальний кінець. Спосіб обраний за прототип, як найближчий до розв'язуючої задачі, а саме - забезпечує можливість транспортування хіміопрепаратів як безпосередньо до органа-мішені, так і у зони регіонарного метастазування, тобто у басейн ВГА. Спосіб-прототип дозволяє досить ефективно (у порівнянні з аналогами) здійснювати комплексне лікування хворих з місцеворозповсюдженим раком молочної залози, однак, не завжди забезпечує максимальний клінічний ефект, особливо у хворих з несприятливими молекулярно-біологічними факторами пухлинного росту.

Як показує досвід, у силу індивідуальних особливостей пацієнтів, організм яких різним чином

реагує на інвазивну сутність методу ВАХТ, не завжди можна домогтись необхідної тривалості впливу. У деяких хворих вдається провести лише один курс ВАХТ у неoad'ювантному режимі, часто можливо не більше двох таких курсів, що може бути недостатнім для досягнення максимального клінічного ефекту, відповідно до сучасної концепції лікування.

Винахід розв'язує задачу створення умов для попередження вторинного метастазування і подальшого пухлинного росту шляхом забезпечення максимального тривалого впливу оптимальної дози хімічного агента на пухлину і шляхи можливого її метастазування.

Поставлена задача розв'язується тим, що на початку лікування виконують неoad'ювантну поліхіміотерапію шляхом катетеризації епігастральної артерії, потім при наявності повної або часткової регресії пухлини проводять променевою терапію в режимі класичного фракціонування дози, після чого виконують радикальну мастектомію, наприклад, за Мадденом, при цьому інтраопераційно виконують повторно катетеризацію у внутрішньовенній грудній артерії через її перфорантні гілки, операційну рану вшивають, залишаючи катетер, і з другого дня після операції виконують внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію у ад'ювантному режимі. У неoad'ювантному режимі проводять від 1-го до 3-х курсів поліхіміотерапії, відповідно з індивідуальними можливостями пацієнтки, а у ад'ювантному режимі виконують ще від 1-го до 4-х курсів.

Новизна способу полягає, по-перше, у послідовності та режимах проведення етапів комплексного лікування, по-друге, прийом використання двох катетерів, введених через різні доступи для підведення хімічного агента безпосередньо у басейн ВГА дозволяють, тим самим, перерозподілити місцеве хімічне навантаження і збільшити тривалість внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії та довести її до оптимальних значень, а також забезпечити достатні дози хіміопрепарату для оптимальної його концентрації у зонах взаємодії пухлини і шляхів її метастазування з хімічним агентом. Крім того, поєднання 2-х катетерів (1-й з яких забезпечує вплив на первинну пухлину, а 2-й - на мікрометастатичні об'єкти у зоні операції, регіонарних, медіастенальних і парастенальних лімфовузлах) забезпечує максимальний ефект, так як операції при Т₄ можна вважати умовно радикальними.

Спосіб здійснюють таким чином:

Під внутрішньовенним знеболенням виконують косий розріз шкіри (відповідно, на правому, або лівому боці) паралельний хрящам УШ-Х ребер, які утворюють дугу, від мечовидного відростка на 5 - 6 см. Розкривають передню пластинку піхви прямого м'яза живота уздовж, відділяють її гостро від першої сухожильної перемички. М'язові волокна розділяють уздовж їх напрямку, розводять в сторони і знаходять стілу верхньої епігастральної артерії, який розміщений на задній пластинці піхви прямого м'яза живота. Стілу верхньої епігастральної артерії виділяють на протязі 2 - 3 см, перев'язують дистальний кінець, підводять під стілу металевою площадку з прорізом, фіксують судину у прорізу, надсікають стінку упоперек навпіл і вводять у отвір катетер, який проводять у проксима-

льному напрямку до рівня 1-го міжреберного проміжку, відстань до якого вимірюють у хворого попередньо. Катетер фіксують до стінки артерії 2 - 3 лігатурами, після чого вводять через катетер фарбу (метиленовий синій) і стежать за зоною забарвлення шкіри передньої грудної стінки - перевіряють дієздатність катетера. Вільний кінець катетера виводять на поверхню шкіри проколом голкою Дюфо поруч з розрізом, який ушивають пошарово. Вставляють вільний кінець катетера у пристрій-заглушку, промивають їх розчином гепарину 5000 од на 10,0 фізіологічного розчину.

Для катетеризації використовують поліхлорвініловий катетер, зовнішній діаметр якого складає 1 - 1,2мм. Курсову дозу хіміопрепаратів розраховують за загальноприйнятими стандартами з використанням їх введення у режимі безперервно триваючої інфузії протягом 6 - 8 годин на добу, що досягають використанням дозатора ліків, який дозволяє добову дозу препарату вводити згідно з заданим режимом. Після введення хіміопрепаратів пристрій-заглушку і катетер промивають розчином гепарину 5000 од на 10,0 фізіологічного розчину. Через установлений катетер проводять неоад'ювантно від 1 до 3 курсів ВАПХТ у залежності від дієздатності катетера і клінічного ефекту.

Далі проводять курс променевої терапії за радикальною програмою дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 35 - 40Гр на парастернальні, надключичні, підключичні, пахові лімфовузли, а також на молочну залозу дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 45 - 50Гр.

Наступним етапом виконують радикальну мастектомію за однією з відомих методик - Мадден-Очипкосом, Пейті-Дайсенем, Холстедом-Майером.

Інтраопераційно під час виконання радикальної мастектомії виділяють одну з передніх перфорантних плексів внутрішньої грудної артерії, які знаходяться парастернально у 2 - 4 міжребер'ях. Ствол передньої перфоруючої артерії виділяють на протязі 2 - 3см, перев'язують дистальний кінець, підводять під ствол металеву площадку з прорізом, фіксують судину у прорізу, надскакують стінку упоперек пополам і вводять в отвір катетер, який проводять у проксимальному напрямку на 2 - 4 см. Катетер фіксують до стінки артерії 2 - 3 лігатурами, після чого вводять через катетер фарбу (метиленовий синій) і спостерігають за зоною забарвлення шкіри передньої грудної стінки, великого грудного м'яза - перевіряють дієздатність катетера. Вільний кінець катетера виводять на поверхню шкіри проколом голкою Дюфо поруч з розрізом, який ушивають. Вставляють вільний кінець катетера у пристрій-заглушку, промивають їх розчином гепарину 5000 од на 10,0 фізіологічного розчину.

Для катетеризації використовують поліхлорвініловий катетер, із зовнішнім діаметром 1 - 1,2мм. Курсову дозу хіміопрепаратів розраховують за загальноприйнятими стандартами з використанням їх введення у режимі безперервно триваючої інфузії протягом 6 - 8 годин на добу, що досягають використанням дозатора ліків, який дозволяє добову дозу препарату вводити згідно із заданим режимом. Після введення хіміопрепаратів пристрій-заглушку і катетер промивають розчином гепарину 5000 од на 10,0 фізіологічного розчину.

Через установлений катетер проводять ад'ювантно від 1 до 4 курсів ВАПХТ у залежності від дієздатності катетера.

Вищеописані етапи лікування проводять на фоні гормональної терапії у залежності від гормонального статусу пухлини, стану гормонального гомеостазу, патогенетичного типу раку молочної залози.

Приклади конкретного використання способу
Приклад 1

1 Хвора К., 62 роки, історія хвороби № 99444
24 09 01 поступила в Донецький обласний протипухлинний центр з діагнозом: рак лівої молочної залози, ШБ стадія, T_{4b} N₂ M₀, П клінічна група.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, скарги на пухлину лівої молочної залози. У нижньозовнішньому квадранті лівої молочної залози пухлина розміром 4 x 4см, шкіра над нею перемована, позитивні симптоми "лимонної кірки". Пахові лімфовузли у вигляді конгломерату 3,5 x 2,5 x 2,0см. Цитологічно - елементи залозистого раку.

26 09 01 виконана катетеризація внутрішньої грудної артерії (ВГА) через верхню епігастральну артерію. Проведений курс селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ВПХТ) за схемою CMF. Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 100мг, 5-фторурацил - 2500мг. Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу.

29 10 01 проведений курс ВПХТ за схемою CMF. Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 100мг, 5-фторурацил - 2500мг. Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу.

При контрольному огляді через 3 тижні катетер вийшов з ладу. Пухлина молочної залози регресувала на 50%, "лимонна кірка" відсутня, гіперемії немає, пахові лімфовузли не пальпуються.

3 3 12 01 проведений курс променевої терапії за радикальною програмою дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 40Гр на парастернальні, надключичні, підключичні, пахові лімфовузли, а також на молочну залозу дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 50Гр.

31 01 02 виконана радикальна мастектомія за Пейті-Дайсенем. Інтраопераційно встановлений катетер у передню перфорантну гілку ВГА. Гістологічне заключення № 3507-16 від 7 02 02: інфільтративна карцинома 2-го ступеня злоякісності, метастази у лімфовузлах 1-го, 2-го, 3-го рівнів.

4 02 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF, відповідно до модифікованого у клініці способу. Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг. Курс лікування був проведений протягом 9 днів.

20 03 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF відповідно до модифікованого у клініці способу. Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг. Курс лікування був проведений протягом 9 днів.

23 04 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF відповідно до модифікованого у клініці способу. Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-

фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів

27 05 02 проведений IV курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF відповідно до модифікованого у клініці способу Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів

Таким чином, хвора одержала 2 курси ВАХТ у неoad'ювантному і 4 курси у ад'ювантному режимі, тобто загалом 6 курсів поліхіміотерапії

Вищезгадані етапи терапії проведені на фоні гормонотерапії тамоксифеном 20мг/доб

Хвора спостерігається у ДОПЦ Продовження хвороби не виявлено

Приклад 2

Хвора Ф, 60 років, ІХ № 11604

25 12 01 поступила у ДОПЦ з діагнозом рак лівої молочної залози ШБ стадії, T_{4b}N₁ M₀, П клінічна група

Об'єктивно стан середньої тяжкості, загально-соматичний статус без особливостей У верхньо-внутрішньому квадранті лівої молочної залози щільна рухома пухлина 8 x 9см, шкіра над нею гіперемована Сосок утягнутий Пахвові лімфовузли, у кількості 3-х, щільні, рухомі, розміром у 3см Цитологічно - залозистий рак

27 12 01 виконана катетеризація внутрішньої грудної артерії через епігастральну артерію

28 12 01 проведений курс ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

29 01 02 проведений курс ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 140мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

При контрольному огляді через три тижні катетер вийшов з ладу Пухлина молочної залози регресувала на 60%, гіперемії немає, пахвові лімфовузли не пальпуються

5 03 02 проведений курс променевої терапії за радикальною програмою дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 40Гр на парастернальні, надключичні, підключичні, 35Гр на пахвові лімфовузли, а також на молочну залозу дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 45Гр

29 04 02 виконана радикальна мастектомія за Пейті-Дайсоном Інтраопераційно поставлений катетер у передню перфорантну гілку ВГА Гістологічне заключення інфільтруюча карцинома 2-го ступеня злоякісності, метастази у лімфовузли 1-го, 2-го, 3-го рівнів

7 05 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 800мг, метотрексат - 50мг, 5-фторурацил - 750мг

26 06 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 1200мг, метотрексат - 100мг, 5-фторурацил - 1500мг

2 08 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 1200мг, метотрексат - 100мг, 5-фторурацил

- 1500мг

24 08 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 1200мг, метотрексат - 100мг, 5-фторурацил - 1500мг

Хвора спостерігається у ДОПЦ, продовження хвороби не виявлено

Приклад 3

Хвора П, 52 роки, ІХ № 12387

13 08 01 поступила у ДОПЦ з діагнозом рак правої молочної залози ШБ, T₃N₁ M₀, П клінічна група

Об'єктивно стан середньої тяжкості, загально-соматичний статус без особливостей У верхньо-внутрішньому квадранті правої молочної залози горбиста рухома пухлина 4 x 5см, сосок утягнутий Пахвові лімфовузли у кількості 1, розмір 1,0см Цитологічно - елементи аденокарциноми

27 08 01 виконана катетеризація внутрішньої грудної артерії через епігастральну артерію

28 08 01 проведений курс ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

2 10 01 проведений курс ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

6 11 01 проведений курс ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

11 12 01 проведений курс променевої терапії за радикальною програмою дрібними фракціями по 2,5Гр сумарною дозою 37,5Гр на парастернальні, надключичні, підключичні, пахвові лімфовузли На молочну залозу по 2,5Гр сумарно 37,5Гр

23 01 02 виконана радикальна мастектомія за Мадденом-Очиклосом Інтраопераційно поставлений катетер в передню перфорантну гілку ВГА Гістологічне заключення інфільтруюча карцинома 2-го ступеня злоякісності, метастази у лімфовузли 2-го рівня

28 01 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

11 03 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

12 04 02 проведений курс ад'ювантної ВПХТ за схемою CMF Сумарно хвора одержала циклофосфан - 2000мг, метотрексат - 120мг, 5-фторурацил - 2500мг Курс лікування був проведений протягом 9 днів і відповідно до заявленого способу

Хвора спостерігається в ДОПЦ, продовження хвороби не виявлено

Таким чином, спосіб дозволяє забезпечити тривалість контакту хімічного агента з пухлиною і її метастатичними проявами протягом тривалого часу. За заявленим способом проліковано 22 хво-

рих. В жодної хворої, пролікованої за заявленим способом, при контролі через 6 міс продовження хвороби не виявлено. Хворі залишаються під спостереженням.