



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82579** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61M 5/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 03536	(72) Винахідник(и): Югінов Олег Григорович (UA), Смоланка Іван Іванович (UA), Супруненко Олександр Анатолійович (UA), Досенко Ірина Вікторівна (UA), Ляшенко Андрій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 22.03.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.08.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.08.2013, Бюл.№ 15	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак грудної залози включає регіонарне внутрішньоартеріальне введення протипухлинних препаратів. Цитостатики вводять таргетно суперселективно під рентгенологічним контролем з використанням контрастної речовини.

UA 82579 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використана у комбінованому лікуванні хворих на місцевопоширений рак грудної залози (МП РГЗ).

МП РГЗ належить до гіперваскулярних і має високі властивості ангіогенного та лімфогенного метастазування [1].

Серед відомих способів лікування хворих на місцевопоширені форми РГЗ основним є комплексне лікування з використанням неоад'ювантної системної поліхіміотерапії, яка передбачає введення цитостатичних препаратів у венозне русло [2, 3]. Недоліком такого лікування є необхідність проведення 4-6 курсів поліхіміотерапії, в результаті чого операція відкладається на тривалий час (до 6 місяців), що погіршує в подальшому прогноз захворювання в цілому та підвищує загальну токсичну дію цитостатичного препарату.

За прототип вибрано спосіб комплексного лікування хворих на місцевопоширений рак грудної залози (Седаков І.Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози: автореф. ... д-ра мед. наук / Седаков І.Є. - Донецьк, 2004. - С 10-14), за яким передбачається підведення хіміотерапевтичних препаратів до злоякісної пухлини грудної залози через внутрішню грудну артерію та довгострокове неперервне внутрішньоартеріальне введення 5-фторурацилу, метотрексату та циклофосфану.

Позитивним у прототипі є те, що цитостатичні препарати підводяться в регіонарне артеріальне русло до пухлини, що знижує загальнотоксичну дію хіміотерапії.

Недоліками способу є те, що катетеризація внутрішньої грудної артерії проводиться хірургічним способом, катетер в артерії залишається строком до 3-6 місяців, що може бути причиною інфікування пухлини та оточуючих тканин. Недоліком також є введення хіміопрепаратів тільки у внутрішню грудну артерію, що не може вважатися достатнім, оскільки ділянка грудної залози кровопостачається з кількох артеріальних джерел залежно від локалізації пухлини.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак грудної залози шляхом використання в передопераційному періоді таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, що забезпечить девіталізацію пухлинних клітин і сприятиме профілактиці гематогенного та лімфогенного метастазування.

Поставлена задача вирішується тим, що хворій під контролем ангіографічного апарата та з місцевим знеболюванням проводять пункцію стегнової артерії способом Сельдінгера. Катетер F-5 JR з інтрод'юсером F-5 спочатку проводять у праву чи ліву підключичну артерію на боці ураження. При динамічній ангіографії ідентифікують регіонарні артеріальні судини, які беруть участь у кровопостачанні грудної залози. За допомогою режиму дигітальної субтракційної артеріографії визначають джерело кровопостачання МП РГЗ. Після цього виконують суперселективну катетеризацію домінантних аферентних артерій та ідентифікують таргетні артерії пухлини.

При локалізації МП РГЗ в медіальних квадрантах першочергово проводять пошук гирла внутрішньої грудної артерії. Введення рентгеноконтрастної речовини приводить до заповнення стовбура внутрішньої грудної артерії та її порядкових гілок. Серед них візуалізують гіпертрофовану перфорантну артерію, яка вибірково кровопостачає пухлину грудної залози. Щільне заповнення її басейну контрастом створює патогномонічну ангіографічну картину пухлинної неоваскуляризації. Катетер за допомогою провідника заводять у стовбур внутрішньої грудної артерії на рівні II міжреберного проміжку або безпосередньо в перфорантну артерію для проведення неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Якщо МП РГЗ локалізується в медіальних квадрантах і розповсюджується на м'які тканини передньої грудної стінки, то в пухлинний процес залучаються міжреберні артерії, які при контрастуванні є деформованими, мають хаотичне розгалуження та містять сітку із таргетних новоутворених судин.

При локалізації МП РГЗ в зовнішньому квадранті грудної залози таргетну хіміотерапію проводять шляхом селективного зондування латеральної грудної або підлопаткової артерії. При цьому слід пам'ятати, що метастази в пахвових лімфатичних вузлах кровопостачаються з порядкових гілок підлопаткової і торакодорсальної артерій.

Інфузійну внутрішньоартеріальну хіміотерапію в артерії басейну підлопаткової артерії проводять аналогічним способом, як і у випадку ідентифікації ознак неоваскуляризації в системі внутрішньої грудної артерії. При контрольному введенні рентгеноконтрастної речовини спостерігають довготривалу затримку як у первинному пухлинному вузлі, так і в регіонарних лімфатичних вузлах.

Найбільш складним завданням селективного ангіографічного дослідження є визначення таргетних артерій, які кровопостачають МП РГЗ в центральному секторі грудної залози.

Першочергово проводять дослідження таргетних артерій, які розташовані на суміжній території зони локалізації пухлини та походять із сусідніх судинних структур. У таких випадках на боковій поверхні грудної клітки позначають граничну зону кровопостачання перфорантної та торакодорсальної артерій. Потім прицільно під рентгеноскопичним контролем проводять

перфузію пухлини із селективного джерела кровопостачання та спостерігають гіперваскуляризацію пухлини з накопиченням рентгенконтрастної речовини в паренхіматозну фазу дослідження.

Після визначення джерела кровопостачання МП РГЗ проводять перший курс неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Курс неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії складається з двох сеансів, по одному сеансу в день. Інфузію хіміопрепаратів проводять щоденно за допомогою дозатора BBraun у таких дозах: карбоплатин - 350 мг/м², циклофосфамід - 900 мг/м². Доксорубіцин у дозі 90 мг/м інфузується внутрішньовенно. Після закінчення курсу поліхіміотерапії оцінюють ступінь інгібіції зони неоваскуляризації. Катетер видаляють. Якщо пухлина грудної залози після першого курсу неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії зменшилася недостатньо, через 21 день проводять повторний курс лікування.

Приклади конкретного виконання.

I. Хвора Б., 60 років. Історія хвороби № 13324. Діагноз: рак правої грудної залози III ст. (T₄N₃M₀), метастази в пахові лімфатичні вузли справа. Розмір пухлини на межі внутрішніх квадрантів грудної залози - 5 см, перехід у набряково-інфільтративну форму. Патогістологічний висновок (ПГВ) № 1696-97/7354 - залозистий рак грудної залози.

Хворій під контролем ангіографічного апарату з місцевим знеболюванням провели пункцію стегнової артерії способом Сельдінгера. Катетер F-5 JR з інтрод'юсером F-5 спочатку проводили в праву підключичну артерію. При динамічній ангіографії ідентифікують регіонарні артеріальні судини, які беруть участь у кровопостачанні грудної залози. За допомогою режиму дигітальної субтракційної артеріографії визначили джерело кровопостачання місцевопоширеного раку грудної залози. Після цього виконали суперселективну катетеризацію домінантних аферентних артерій та ідентифікували таргетні артерії пухлини. У даному випадку таргетну артерію визначили як передню гілку артерії a. thoracica dorsalis. При контрольному введенні рентгеноконтрастної речовини спостерігали довготривалу затримку як у первинному пухлинному вузлі, так і в регіонарних лімфатичних вузлах, гіперваскуляризацію пухлини з накопиченням рентгенконтрастної речовини в паренхіматозну фазу дослідження (Фіг. 1). Після визначення джерела кровопостачання МП РГЗ провели перший курс неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, який складався з двох сеансів, по одному сеансу в день. Інфузію хіміопрепаратів проводили щоденно за допомогою дозатора BBraun у таких дозах: карбоплатин - 350 мг/м², циклофосфамід - 900 мг/м². Доксорубіцин у дозі 90 мг/м² інфузували внутрішньовенно. Після закінчення курсу поліхіміотерапії оцінювали ступінь інгібіції зони неоваскуляризації. При контрольній ангіографії визначили часткову облітерацію кінцевих гілок у зоні неоваскуляризації. Катетер видалили. Хворій провели три курси неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії. При контрольній ангіографії визначили повну облітерацію кінцевих гілок у зоні неоваскуляризації. Лікування хвора перенесла без ускладнень. Ознак системної токсичності не спостерігалось. Проведено контрольну маммографію і сонографічне дослідження та встановлено, що регресія пухлини складає понад 70 %, метастатичні лімфатичні вузли не визначались. Радикальне хірургічне втручання стало цілком можливим.

II. Хвора Ф. 49 років. Історія хвороби № 6516. Діагноз - рак лівої грудної залози ст. III-Б, T₄N₂M₀. ПГВ № 44243-54/2012 - інфільтрований залозистий рак переважно скірозного типу. Розмір пухлини в центральному секторі грудної залози до 6 см.

Хворій під контролем ангіографічного апарату з місцевим знеболюванням провели пункцію стегнової артерії способом Сельдінгера. Катетер F-5 JR з інтрод'юсером F-5 вводили в ліву підключичну артерію. При динамічній ангіографії ідентифікували регіонарні артеріальні судини, які беруть участь у кровопостачанні грудної залози. За допомогою режиму дигітальної субтракційної артеріографії визначали джерело кровопостачання МП РГЗ. Після цього виконували суперселективну катетеризацію домінантних аферентних артерій та ідентифікували таргетні артерії пухлини. В даному випадку таргетну артерію визначали як перфорантну артерію з басейну лівої внутрішньої грудної артерії. При контрольному введенні рентгеноконтрастної речовини спостерігали зону неоваскуляризації з перфорантної, гіпертрофованої II, дрібної III та V міжреберних артерій (Фіг. 2). Після визначення джерела кровопостачання МП РГЗ провели перший курс неоад'ювантної таргетної суперселективної

внутрішньоартеріальної хіміотерапії, який складався з двох сеансів, по одному сеансу в день. Інфузію хіміопрепаратів проводили щоденно за допомогою дозатора BBraun у таких дозах: карбоплатин - 350 мг/м², циклофосфамід - 900 мг/м². Доксорубіцин у дозі 90 мг/м² інфузується внутрішньовенно. Після закінчення курсу поліхіміотерапії оцінювали ступінь інгібіції зони неоваскуляризації. При контрольній ангіографії визначили повну облітерацію кінцевих гілок в зоні неоваскуляризації. Катетер видалили. Хворій провели два курси неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії. При контрольній ангіографії визначили повну облітерацію кінцевих гілок у зоні неоваскуляризації. Лікування хвора перенесла без ускладнень. Ознак системної токсичності не спостерігалось. Проведено контрольну мамографію і сонографічне дослідження та встановлено, що регресія пухлини складає понад 50 %, метастатичні лімфатичні вузли не визначаються. Проведена радикальна мастектомія по Модену. Хвора виписана у задовільному стані. Протягом року спостерігається без клінічних, рентгенологічних, сонографічних ознак хвороби.

У відділенні рентгенохірургії та регіонарної хіміотерапії Національного інституту раку було проліковано 68 хворих на МП РГЗ із застосуванням неоад'ювантної таргетної суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Спосіб дає змогу провести неоад'ювантну таргетну суперселективну внутрішньоартеріальну хіміотерапію, яка сприяє зменшенню пухлини за рахунок досягнення високих концентрацій хіміопрепаратів у регіоні ураження, зниженню вірогідності дисемінації пухлинного процесу, забезпечує виражений лікувальний патоморфоз, надає можливість перевести неоперабельні форми РГЗ в операбельні, і при зниженні токсичності лікування, поліпшує якість життя та результати лікування хворих на МП РГЗ.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі.

Фіг. 1. Катетер встановлено в таргетну артерію (передню гілку артерії а. thoracica dorsalis). При контрольному введенні рентгеноконтрастної речовини спостерігають довготривалу затримку як у первинному пухлинному вузлі, так і в регіонарних лімфатичних вузлах, гіперваскуляризацію пухлини з накопиченням рентгеноконтрастної речовини в паренхіматозну фазу дослідження. Контрастуються привідні судини і новоутворена судинна сітка пухлини.

Фіг. 2. Катетеризована ліва внутрішня грудна артерія. Таргетну артерію визначають як перфорантну артерію з басейну лівої внутрішньої грудної артерії. При контрольному введенні рентгеноконтрастної речовини спостерігають зону неоваскуляризації з перфорантної, гіпертрофованої II, дрібної III та V міжреберних артерій.

Джерела інформації:

1. Таразов П.Г. Внутриартериальная терапия рака молочной железы / П.Г. Таразов, Л.И. Корытова, Е.Г. Шачинов // Вопросы онкологии.-2011. - Т. 57, № 1. - С. 126-131.

2. Ярмоненко С.П. Новая парадигма комбинированной атиангиогенно цитотоксической терапии рака / С.П. Ярмоненко // Российский биотерапевтический журнал.-2005. - Т. 4, № 4. - С. 50-58.

3. Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer / J. He, X. Wang, H. Guan [et al.] // Radiol. Oncol.-2011. - Vol. 45, № 2. - P. 123-128.

4. Седаков І.Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози: автореф. ... д-ра мед. наук / Седаков І.Є. - Донецьк, 2004. – С. 10-14 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак грудної залози, що включає регіонарне внутрішньоартеріальне введення протипухлинних препаратів, який **відрізняється** тим, що цитостатики вводять таргетно суперселективно під рентгенологічним контролем з використанням контрастної речовини.



Fig. 1



Fig. 2

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601