



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111659** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61N 2/00
A61N 1/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 03071	(72) Винахідник(и): Смоланка Іван Іванович (UA), Орел Валерій Емануїлович (UA), Досенко Ірина Вікторівна (UA), Ляшенко Андрій Олександрович (UA), Лобода Антон Дмитрович (UA), Супруненко Олександр Анатолійович (UA), Черниш Валерія Олегівна (UA), Іванкова Оксана Миколаївна (UA), Молід Сергій Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.03.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб неоад'ювантної терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози, що включає селективне введення цитостатиків, причому після закінчення інфузії хіміопрепаратів проводять сеанс магнітотермії на патологічну ділянку.

UA 111659 U

Заявка належить до галузі медицини, а саме - онкології, і може бути використана в якості неoad'ювантного методу при проведенні комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози (МП РГЗ).

При місцево поширених формах раку грудної залози лікування розпочинають з неoad'ювантної поліхіміотерапії [1]. Значна кількість цих пухлин слабо чи взагалі не відповідають на хіміотерапію, часто унеможлиблює виконання органозберігаючих, а іноді і радикальних операцій, що веде до погіршення віддалених результатів лікування та зниження якості життя жінок. Посилити дію цитостатиків намагаються шляхом їх селективного введення [2, 3].

З метою подолання хіміорезистентності пухлини використовують модифікатори протипухлинної терапії, зокрема гіпертермію [4], одним із різновидів якої є магнітотермія (МТ) - електромагнітне опромінення, що застосовується безпосередньо під час або після проведення хіміотерапії при резистентних формах злоякісних новоутворень. Вона виявляє помірний гіпертермічний ефект, що зменшує кількість побічних реакцій. Окрім того, при МТ реалізується дія магнітного компонента поля, що пришвидшує активний транспорт препарату через мембрану всередину клітини. У результаті підсилюється руйнування цитоскелета та органоїдів, зростає вірогідність селективної загибелі злоякісних клітин [5].

За прототип вибрано спосіб внутрішньоартеріальної неoad'ювантної поліхіміотерапії (ВАНПХТ) злоякісних пухлин та метастазів грудної залози (Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer / M. Murakami, Y. Kuroda, S. Nishimura [et al.] // Amer. J. Clin. Oncol.-2001. - Vol. 24. - P. 185-191), за яким поліхіміотерапію проводять за схемою: доксорубіцин 50 мг, цисплатин 50 мг, митоміцин С 10 мг з внутрішньоартеріальним введенням препаратів у підключичну або внутрішню грудну артерію, сумарно 3 курси, з подальшим радикальним або органозберігаючим оперативним втручанням та опроміненням протягом 5 тижнів, до сумарної осередкової дози (СОД) 50 Гр.

Позитивним у прототипі є те, що ВАНПХТ проводять у внутрішню грудну або підключичну артерію, з подальшою променевою терапією, що сприяє підвищенню позитивної відповіді пухлини на лікування: у 2/3 пацієнток частота рецидивів склала 6 %; 5-річна безрецидивна виживаність - 89 %.

Недоліком прототипу є те, що внутрішньоартеріальна хіміотерапія у 67 % хворих спричиняє гематологічну токсичність, шкірні ускладнення - у 24 % (виникнення пухирів на шкірі у 15 %, виразки - у 9 %), нейропатію аксиллярної ділянки, променевий пульмоніт.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб неoad'ювантної терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози шляхом впливу магнітотермії безпосередньо на пухлину після проведення неoad'ювантної системно-селективної поліхіміотерапії, що дасть можливість перевести первинно неоперабельний РГЗ в операбельний, зменшити розмір пухлини, виконати радикальні органозберігаючі операції.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворим на МП РГЗ ІІБ-ІІІА стадії проводять 4 курси системно-селективної НПХТ за схемою CAP з використанням МТ. Кожен курс НПХТ починають зі встановлення внутрішньовенного катетера у ліктьову вену та внутрішньоартеріального катетера під контролем ангіографії (ангіографічної установки Philips BV Pulsera).

Селективне ангіографічне дослідження у хворих на МП РГЗ здійснюють у спеціальній рентгенівській пераційній, оснащеній телемоніторами і пристроєм реєстрації цифрового зображення, автоматичним інжектором рентгеноконтрастної речовини на ангіографічному апараті, призначеному для проведення цифрової субтракційної ангіографії.

Катетери, які використовуються для проведення ВАНПХТ, армовані на всьому протязі, різних типів та калібру, спеціально модельовані для катетеризації судин грудної залози. Отже, завжди є можливість заміни катетера для вирішення терапевтичної задачі.

Після місцевого знеболення у пахвинній ділянці, під контролем ангіографічного апарата, проводять пункцію аксиллярної артерії за допомогою катетера F-5 JR з інтрод'юсером F-5. У подальшому катетер встановлюють у внутрішній або боковій грудній артерії, залежно від кровопостачання пухлини. Курс хіміотерапії розпочинають з премедикації з дексаметазоном 8,0 мг, ондансетроном 8,0 мг у розчині NaCl 0,9 % 400,0 мл, у подальшому - внутрішньовенно крапельно вводять хіміопрепарат доксорубоміцин з розрахунку на площу тіла - 50 мг/м²; внутрішньоартеріально циклофосфамід - 600 мг/м²; на наступний день премедикація - у такому самому об'ємі, після чого внутрішньоартеріально вводять карбоплатин - 300 мг/м².

Не пізніше як за 30 хв після закінчення інфузії хіміопрепаратів, щоденно проводять сеанс МТ упродовж 30 хв, за вихідної потужності апарата 65 Вт. Під час сеансу МТ хвора знаходиться у горизонтальному положенні на спині з оголеною верхньою частиною тіла. Основний аплікатор

(еліпсоїдної форми з великою віссю 23 см, з рівним профілем) апарата "Магнітерм" встановлюють навколо ураженої ГЗ, допоміжний аплікатор (формою, наближеною до трикутної, розмірами 5 см на 5,5 см з профілем у формі дуги кола з радіусом 2,3 см, який знаходиться над площиною основного аплікатора на відстані 2 см), розміщують у проекції пухлини. Температура на поверхні шкіри зони опромінення не перевищувала 41 °С.

Прикладом реалізації заявленого способу є витяг з історії хвороби пацієнтки:

Пацієнтка О.М.О., 1972 р. н. (історій хвороби № 3200, 4541, 5201, 6105) вперше звернулася в Національний інститут раку 05.10.2015 зі скаргами на наявність утворення в лівій грудній залозі. 05.10.2015 виконано мамографію - у верхньо/зовнішньому квадранті лівої грудної залози визначалась пухлина до 4,0 см у діаметрі, неправильної форми, з бугристим контуром з "доріжкою до соска". Справа явища помірного фіброаденоматозу. Виконано УЗД - у лівій аксилярній ділянці визначають 2 збільшених лімфатичних вузли (ЛВ) до 1,5 см з гіпоехогенним заміщенням. Висновок: метастази в лімфатичні вузли лівої аксилярної ділянки (Фіг. 1, 2). За місцем проживання пацієнтці виконано рентгенографію органів грудної порожнини 06.10.2015 - норма. УЗД щитоподібної залози 06.10.2015 - норма. УЗД органів черевної порожнини - патологічних змін не виявлено. За імуногістохімічним дослідженням - тричі негативний рак грудної залози.

Після отримання результатів обстежень встановлено діагноз - рак лівої грудної залози T2N1aM0, ст. IIB, кл. гр. II.

У відділенні пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії проведено 4 курси системно-селективної НПХТ за схемою CAP з використанням МТ. Кожен курс НПХТ починають зі встановлення внутрішньовенного катетера у ліктьову вену та внутрішньоартеріального катетера під контролем ангіографії (ангіографічної установки Philips BV Pulsera).

Після місцевого знеболення у пахвинній ділянці зліва під контролем ангіографічного апарата проводили пункцію лівої аксилярної артерії за допомогою катетера F-5 JR з інтрод'юсером F-5. У подальшому катетер встановлюють у лівій боковій грудній артерії, звідки пухлина кровопостачається. Курс хіміотерапії розпочинають з премедикації з дексаметазоном 8,0 мг, ондансетроном 8,0 мг у розчині NaCl 0,9 % 400,0 мл, у подальшому - внутрішньовенно крапельно вводять хіміопрепарат доксорубоміцин з розрахунку на площу тіла - 50 мг/м²; внутрішньоартеріально циклофосфамід - 600 мг/м²; на наступний день премедикація - у такому самому об'ємі, після чого внутрішньоартеріально вводять карбоплатин - 300 мг/м².

Не пізніше як за 30 хв. після закінчення інфузії хіміопрепаратів, щоденно проводять сеанс МТ упродовж 30 хв, за вихідної потужності апарата 65 Вт. Під час сеансу МТ хвора знаходиться у горизонтальному положенні на спині з оголеною верхньою частиною тіла. Основний аплікатор (еліпсоїдної форми з великою віссю 23 см, з рівним профілем) апарата "Магнітерм" встановлюють навколо ураженої ГЗ, допоміжний аплікатор (формою, наближеною до трикутної, розмірами 5 см на 5,5 см з профілем у формі дуги кола з радіусом 2,3 см, який знаходиться над площиною основного аплікатора на відстані 2 см), розміщують у проекції пухлини. Температура на поверхні шкіри зони опромінення не перевищувала 41 °С.

При контрольній мамографії 19.01.2016 - при порівнянні дослідження 20.11.2015 - пухлинний вузол у лівій грудній залозі зменшився до 0,5 см, в ділянці його локалізації - фіброзна тяжистість. Висновок: рак лівої грудної залози, зменшення пухлини на 95 %. (Фіг 3, 4). УЗД регіонарних лімфатичних вузлів 19.01.2015 - в аксилярних, над- та підключичних ділянках патологічних змін не виявлено. Висновок: метастазів не виявлено.

26.01.2016 виконана радикальна мастектомія за Мадденом зліва. ПГЗ - у тканині грудної залози після НПХТ елементи пухлини не визначались. З урахуванням біопсії до лікування - визначено елементи інфільтруючої карциноми. У 10 досліджених лімфатичних вузлах - метастази пухлини не визначаються.

У післяопераційному періоді ускладнень, пов'язаних з проведенням НПХТ, не виявлено. Після хірургічного втручання хвора отримала ад'ювантне протипухлинне лікування за стандартами, затвердженими МОЗ України.

Пояснення до графічних об'єктів корисної моделі:

Фіг. 1. - Мамографія пацієнтки ОМО від 20.11.2015 в прямій проекції до лікування.

Фіг. 2. - Мамографія пацієнтки ОМО від 20.11.2015 косій проекції, до лікування.

Фіг. 3. - Мамографія пацієнтки ОМО від 19.01.2016 в прямій проекції, після лікування.

Фіг. 4. - Мамографія пацієнтки ОМО від 19.01.2016 в косій проекції, після лікування.

Джерела інформації:

1. Татарченко А.С. Использование различных схем неоадьювантной полихимиотерапии в комплексном лечении больных местно-распространенным раком молочной железы / А.С.

Татарченко, В.В. Великая // Сибирский онкологический журнал.-2009. - Прилож. № 1. - С. 193-194.

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

5 3. Бондар Г.В. Первинно неоперабельний рак молочної залози / Г.В. Бондар, І.Є. Сєдаков, В.Г. Шлопов. - Донецьк "Каштан", 2005.-347 с.

10 4. Результати застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії комбінації з локальною гіпертермією при лікуванні хворих на рак молочної залози / І.Б. Щепотін, В.С. Чешук, І.М. Мотузюк [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.- 2005. - № 3-4. - С. 73-78.

5. Орел В.Э. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос: монография / В.Э. Орел, И.Б. Щепотин, И.И. Смоланка. - Тернополь: ТГМУ, 2012.-448 с.

15 6. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer / M. Murakami, Y. Kuroda, S. Nishimura [et al.] // Amer. J. Clin. Oncol.-2001. - Vol. 24. - P. 185-191 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб неoad'ювантної терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози, що включає селективне введення цитостатиків, який **відрізняється** тим, що після закінчення інфузії хіміопрепаратів проводять сеанс магнітотермії на патологічну ділянку.

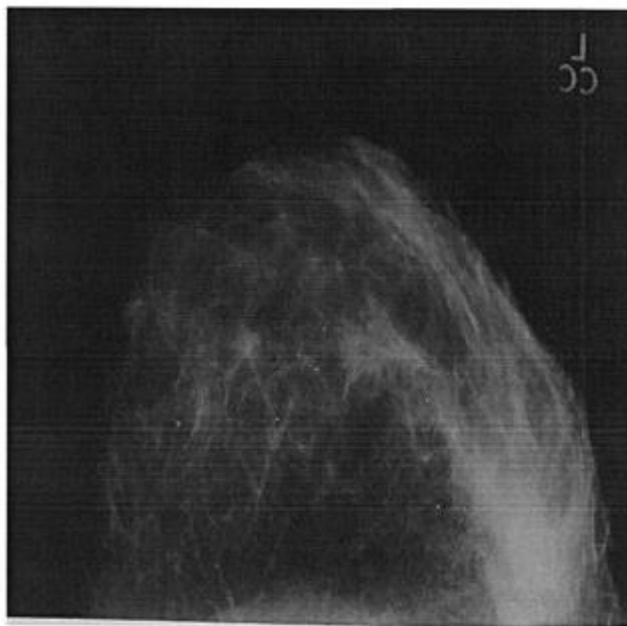


Fig. 1

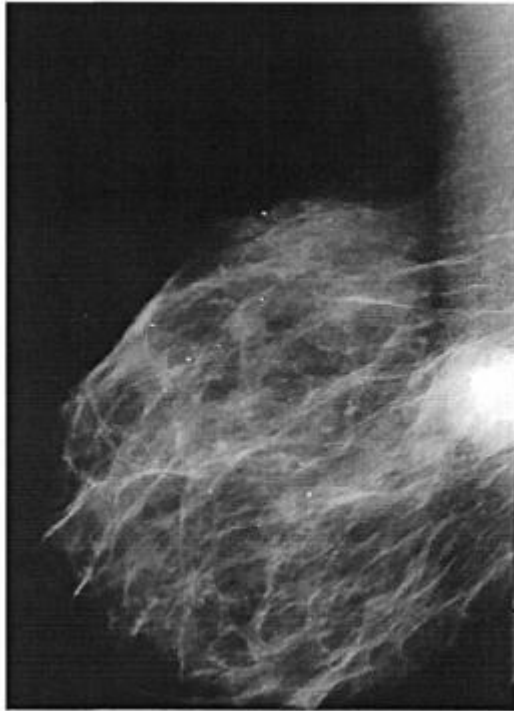


Fig. 2

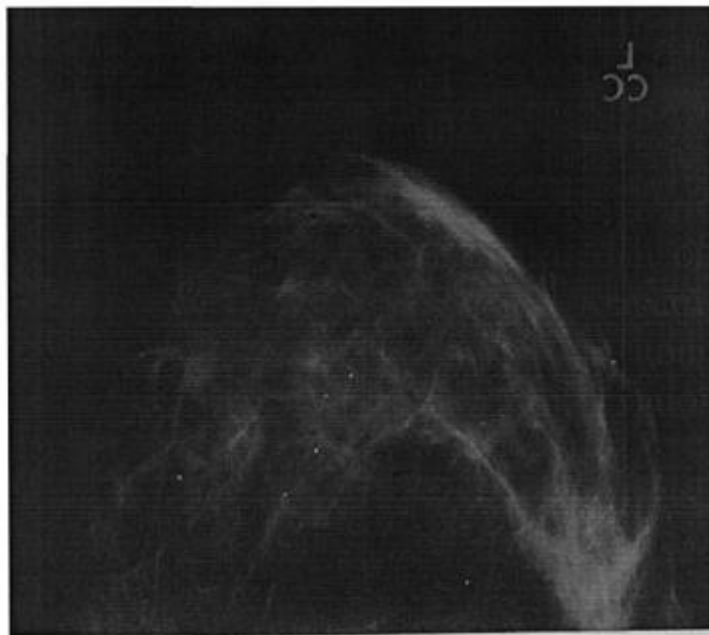


Fig. 3

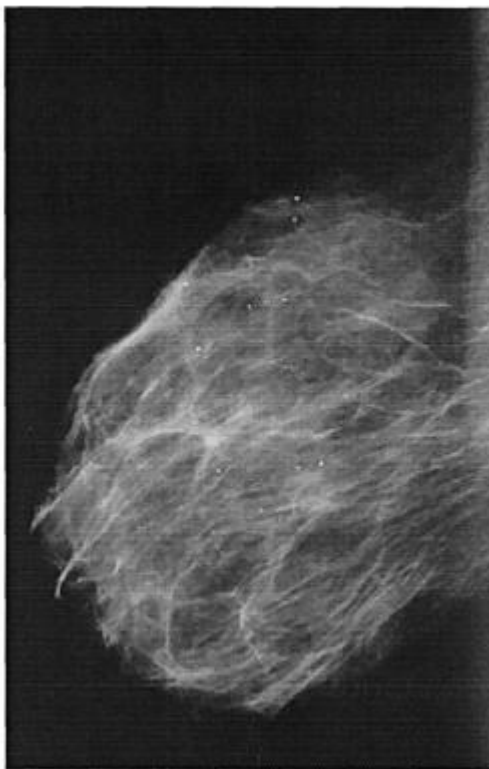


Fig. 4

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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