



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50483** (13) **U**
(51) МПК (2009)
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 ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЗИКА ТА ПОРОЖНИНИ РОТА

1

2

(21) u200913115

(22) 16.12.2009

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл. № 11, 2010 р.

(72) ЮГРИНОВ ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ, ПРОЦИК ВОЛОДИМИР СЕМЕНОВИЧ, СУПРУНЕНКО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, КІНДРАТІШИН БОГДАН ТЕОДОРОВИЧ, ТРЕМБАЧ ОЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ, КОРОБКО ЄВГЕН ВОЛОДИМИРОВИЧ,

РУДЕНКО ДМИТРО МИКОЛАЙОВИЧ, НОВАК ОЛЕНА МИЛОСЛАВІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

(57) Спосіб хіміотерапевтичного лікування хворих на рак язика та порожнини рота, що включає внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів із використанням рентгенконтрастної речовини під контролем рентгеноскопа, який **відрізняється** тим, що катетеризацію проводять за допомогою зондування поверхневої скроневої артерії.

Заявка належить до галузі медицини, а саме, до онкології, і може бути використана в комплексному лікуванні хворих на місцево - поширений рак язика та порожнини рота.

Найбільш розповсюдженим методом лікування хворих на місцево - поширений рак язика і порожнини рота є хіміо-променева терапія, яка включає системну хіміотерапію. Таке лікування вважається ефективним у 15-20 % хворих, проте вона не збільшує медіану виживаності хворих [1].

Недоліком системної хіміотерапії є те, що вона не дає можливості створити достатню концентрацію цитостатиків у пухлині, виникнення ознак системної токсичності, подовження інтервалу між курсами лікування та розвиток рефрактерності до хіміотерапії [2].

Локальний контроль за пухлиною можливо підвищити, якщо використати методику інтраопераційної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, її найближчим аналогом є спосіб ретроградної катетеризації поверхневої скроневої артерії [3]. При цьому хіміопрепарати доставляються в басейн зовнішньої сонної артерії локально. Однак, для того, щоб досягти бажаного ефекту, необхідно кровоток в зовнішній сонній артерії повернути в зворотному напрямку [4]. Для того щоб бути впевненим у цільовій доставці хіміопрепаратів в пухлину необхідно попередньо ввести барвник (метиленовий синій) у кров'яне русло. Тобто, цитостатик можливо вводити лише після забарвлення пухлини язика [5].

За прототип обрано спосіб лікування хворих на місцево - поширений рак язика (Пат. № 42672. Україна. 7МПК А61М5/00. Спосіб неоад'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при лікуванні

хворих на місцево-поширений рак язика. /ДУ «Національний інститут раку». З. № u 200902946. Заявл. 30.03.09. Опубл. 10.07.09. Бюл. №13), який полягає в тому, що під контролем рентгеноскопа через шкіру пунктують праву загальну стегнову артерію. По провіднику вибраний катетер заводять у дугу аорти і знаходять початок лівої або правої загальної сонної артерії. Кінцевий відділ катетера орієнтують медіально і проникають у стовбур зовнішньої сонної артерії. Після введення контрастної речовини ідентифікують судину, яку шукали, по характерному розгалуженню на 5 гілок другого порядку. По провіднику рухають катетер на 2-3 см вгору і проникають у власний стовбур артерії язика.

Позитивним у прототипі є те, що за рахунок внутрішньоартеріального введення хіміопрепаратів знижується загальнотоксичний вплив на організм, можливе селективне проведення хіміотерапії, що дає змогу одночасної цитостатичної і антинеоваскулярної дії при лікуванні.

Недоліком прототипу є складність, а інколи і неможливість встановлення катетера в язикову артерію через анатомічні особливості її відгалуження від зовнішньої сонної артерії та часті неврологічні ускладнення.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб хіміотерапевтичного лікування хворих на рак язика та порожнини рота шляхом катетеризації гілок зовнішньої сонної артерії через зондування поверхневої скроневої артерії під контролем рентгеноскопа, що дасть можливість вводити хіміопрепарати в судину, яка кровопостачає пухлину.

Поставлена задача виконується таким чином:

(13) **U**
(11) **50483**
(19) **UA**

В умовах рентгеноопераційної відкритим доступом в поверхневу скроневу артерію вводять на провіднику 0,35" діагностичний катетер із набору "Cordis" або J.R-3,5-4 см "Cordis" F-4 "Cobra-3". Під контролем рентгеноскопії вибраний катетер проштовхують в направленні ретроградного кровотоку до рівня великих ріжків під'язикової кістки і залишають у стовбурі зовнішньої сонної артерії. Шляхом введення рентгеноконтрасної рідини ідентифікують місце відгалуження і направлення ходу верхньощелепної (Fig.1) або язикової артерії (Fig.2). Кінцевий відділ катетера орієнтують уперед і в просвіт його вводять стандартний провідник 0,18" із набору Hi-Flo Microcatheter Kit Boston Scientific Ikdtech. Змінюючи криву дистального відділу катетера м'яким чи жорстким кінцем провідника, виконують спробу проникнення його в устя потрібної для селективної катетеризації артерії. Якщо катетер з провідником вільно проникають в глибину судини, то діагностичний катетер видаляють, а на його місце по провіднику проводять інфузійний катетер F-3,8.

При селективному введенні рентгеноконтрастного засобу спостерігали аферентні судини та контрастування пухлини. Периферичний кінець інфузійного катетера фіксували до шкіри декількома швами і залишали на тривалий строк для проведення багатокурсової внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Здатність хворих рухатися зберігалась повністю. Променеву терапію вони приймали в проміжках між сеансами хіміотерапії. Перед кожним сеансом внутрішньоартеріальної хіміотерапії контролювали положення катетера в судині. Після завершення курсового лікування катетер видаляли.

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

I. Хворий С, 59 років, № історії хвороби 8523, ПЦЗ № 4935 від 2.07.09 р.: залозистий рак.

Госпіталізований у відділення пухлин голови та шиї НІР 28.08.09 р. з приводу раку лівої гайморової пазухи, ст. IV, кл. гр. II.

9.09.09 року виконана катетеризація верхньої щелепної артерії зліва через зондування поверхневої скроневої артерії під контролем рентгеноскопа.

В умовах рентгеноопераційної відкритим доступом в поверхневу скроневу артерію вводили на провіднику 0,35" діагностичний катетер із набору "Cordis" або J.R-3,5-4 см "Cordis" F-4 "Cobra-3". Під контролем рентгеноскопії вибраний катетер проштовхували в направленні ретроградного кровотоку до рівня великих ріжків під'язикової кістки і залишали у стовбурі зовнішньої сонної артерії. Шляхом введення рентгеноконтрасної рідини ідентифікували місце відгалуження і направлення ходу верхньощелепної артерії (Fig.3). Кінцевий відділ катетера орієнтували уперед, і в просвіт його вводили стандартний провідник 0,18" із набору Hi-Flo Microcatheter Kit Boston Scientific Ikdtech. Змінюючи криву дистального відділу катетера м'яким чи жорстким кінцем провідника, виконували спробу проникнення його в устя артерії. Коли катетер з провідником вільно проник в глибину судини, то

діагностичний катетер видалили, а на його місце по провіднику провели інфузійний катетер F-3,8.

При введенні рентгеноконтрастного засобу спостерігали контрастування пухлини.

Периферичний кінець інфузійного катетера фіксували до шкіри декількома швами і залишали на тривалий строк для проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Проведено курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії, який включав введення цисплатину у дозі 100 мг, та доксорубіцину у дозі 50 мг. Хворому була застосована внутрішньовенна терапія супроводу, яка включала за 2 години до введення цисплатину об'ємну гідратацію (фізіологічний розчин 2 л), гормональну терапію (дексаметазон 20 мг) та антиеметичну терапію (емесет 8 мг); під час введення цисплатину - фізіологічний розчин 2 л, дексаметазон 8мг, емесет 8мг та після проведення - маніт 15% 200 мл (Fig.3).

Ангіографічне дослідження пухлини гайморової пазухи проводили двічі: до початку селективної хіміотерапії і після її завершення (Fig.4). При цьому оцінювали безпосередній ефект неoad'ювантної хіміотерапії за наявності ознак редукції неоваскуляризації.

Проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії дало можливість досягти часткової регресії пухлини та покращити якість життя хворого.

II. Хворий Д., 55 років, № історії хвороби 6678, ПГЗ № 8604-5/09 від 30.03.09р.: залозистий солідний рак, ст. III, кл. гр. II.

Госпіталізований у відділення пухлин голови та шиї НІР 07.07.09р. з приводу раку язика справа.

15.07.09 р. катетеризація язикової артерії справа.

В умовах рентгеноопераційної відкритим доступом в поверхневу скроневу артерію вводили на провіднику 0,35" діагностичний катетер із набору "Cordis" або J.R-3,5-4 см "Cordis" F-4 "Cobra-3". Під контролем рентгеноскопії вибраний катетер проштовхували в направленні ретроградного кровотоку до рівня великих ріжків під'язикової кістки і залишали у стовбурі зовнішньої сонної артерії. Шляхом введення рентгеноконтрасної рідини ідентифікували місце відгалуження і направлення ходу язикової артерії. Кінцевий відділ катетера орієнтували уперед, і в просвіт його вводили стандартний провідник 0,18" із набору Hi-Flo Microcatheter Kit Boston Scientific Ikdtech. Змінюючи криву дистального відділу катетера м'яким чи жорстким кінцем провідника, виконували спробу проникнення його в устя язикової артерії. Коли катетер з провідником вільно проникли в глибину судини, то діагностичний катетер видалили, а на його місце по провіднику провели інфузійний катетер F-3,8.

При введенні рентгеноконтрастного засобу спостерігали «забарвлення» пухлини язика (Fig.5).

Периферичний кінець інфузійного катетера фіксували до шкіри декількома швами і залишали на тривалий строк для проведення багатокурсової внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Проведений курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії, який включав введення цисплатину у дозі 100 мг. Хворому була застосована внутрішньовенна терапія супроводу, яка включала за 2 години до

введення цисплатину об'ємну гідратацію (фізіологічний розчин 2 л), гормональну терапію (дексаметазон 20 мг) та антиеметичну терапію (емесет 8 мг); під час введення цисплатину - фізіологічний розчин 2 л, дексаметазон 8 мг, емесет 8 мг та після проведення - маніт 15% 200 мл.

Проведення селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії дало змогу досягти 80% регресії пухлини (Фіг.6) і 26.08.09 провести радикальну резекцію пухлини язика (протокол операції № 571).

Обидва хворі живі. Тривалість динамічного спостереження - 5 місяців відповідно без ознак рецидиву захворювання.

За заявленою методикою всього проліковано 18 хворих. Отже, застосування даного способу дає можливість чітко ідентифікувати язикову і верхньощелепну артерії і провести селективну внутрішньоартеріальну хіміотерапію хворим на рак язика та рак порожнини рота.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі: Фіг.1. Схематичне зображення ретроградного підведення катетера до відгалуження верхньощелепної артерії від зовнішньої сонної артерії.

1. поверхнева скронева артерія
2. задня вушна артерія
3. потилична артерія
4. внутрішня сонна артерія
5. зовнішня сонна артерія
6. внутрішня яремна вена
7. загальна сонна артерія
8. верхньощелепна артерія
9. висхідна гортанна артерія
10. лицьова артерія
11. язикова артерія
12. верхня щитовидна артерія

Фіг.2. Схематичне зображення ретроградного підведення катетера до відгалуження язикової артерії від зовнішньої сонної артерії.

1. поверхнева скронева артерія
2. задня вушна артерія
3. потилична артерія
4. внутрішня сонна артерія
5. зовнішня сонна артерія
6. внутрішня яремна вена
7. загальна сонна артерія
8. верхньощелепна артерія
9. висхідна гортанна артерія
10. лицьова артерія
11. язикова артерія
12. верхня щитовидна артерія

Фіг.3. Контрастна ангіографія верхньощелепної артерії через зондування поверхневої скроневої артерії до проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії у хворого С.

Фіг.4. Контрастна ангіографія верхньощелепної артерії через зондування поверхневої скроневої артерії після проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії у хворого С.

Фіг.5. Контрастна ангіографія язикової артерії через зондування поверхневої скроневої артерії до проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії у хворого Д.

Фіг.6. Контрастна ангіографія язикової артерії після суперселективного введення цисплатину.

Джерела інформації

1. Эффективность химио-лучевой терапии при регионарных метастазах у больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки /А.А. Айдарбекова, В.Л. Любаев, С.И. Ткачев и др. //Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.- 2006 . - Т. 17 . -С.7 -10.

2. Современные технологии лечения при опухолях верхней и нижней челюсти, слизистой оболочки дна полости рта и ротоглотки /А.М. Сдвижников, В.И. Борисов, М.Р. Финкельштерн и др. //Вестн. Моск. онкол. общества. - 2003. -№4- С. 3-4.

3. Docetaxel and cisplatin in locally advanced or metastatic head and neck cancer: A phase II Study / F. Caponigro, L. De Lucia, M. Biglietto et al. // Abstracts and Proceedings from ECCO 10. Sept. 12-16, 2003. - Vienna, Austria .- Vienna, 2003. - Abstr. 633.

4. Phase I-II Study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of head and neck. / D. Scherijvers, C. Van Herpen, J. Kerger et al. // Abstracts and Proceedings from ECCO 10. Sept. 12-16, 2003. - Vienna, Austria.- Vienna, 2003. - Abstract 614.

5. Intra-Arterial High-Dose Chemotherapy With Cisplatin As Part Of A Palliative Treatment Concept In Oral Cancer. / S. Rohde, A.F. Kovacs, B. Turowski et al. // Am. J. of Neuroradiol. - 2005. - V.26. - P. 1804 - 1809.

6. Пат. № 42672. Україна. 7МПК А61М5/00. Спосіб неoad'ювантної внутрішньоартеріальної хіміотерапії при лікуванні хворих на місцево поширений рак язика. / ДУ «Національний інститут раку». З. № у 200902946. Заявл. 30.03.09. Опубл. 10.07.09. Бюл. №13 (прототип).

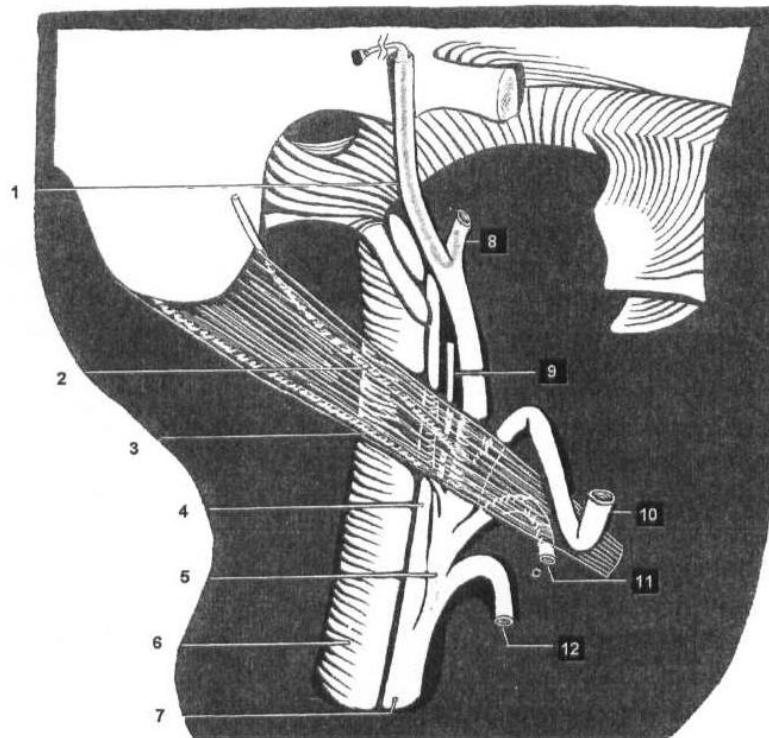


Fig. 1

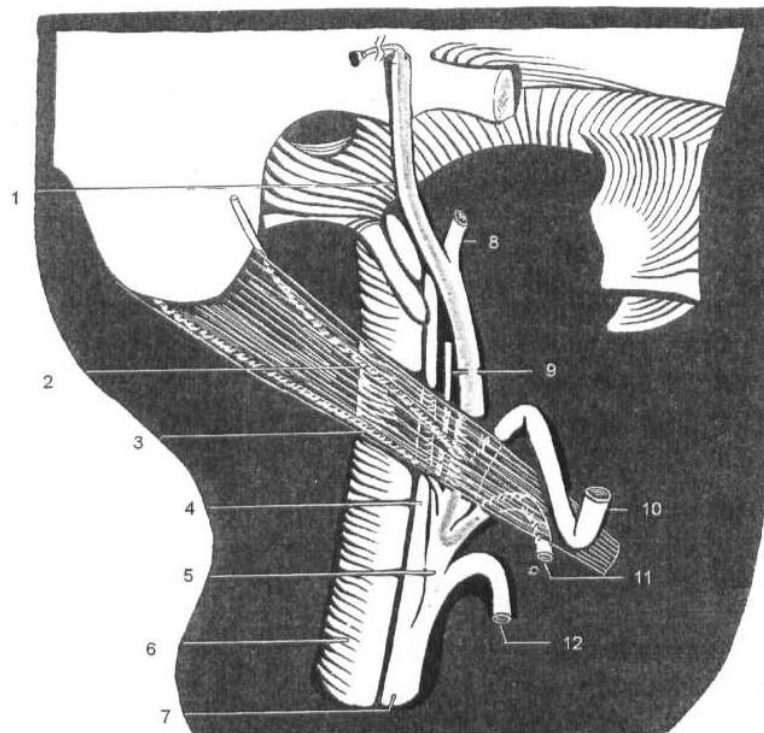


Fig. 2.

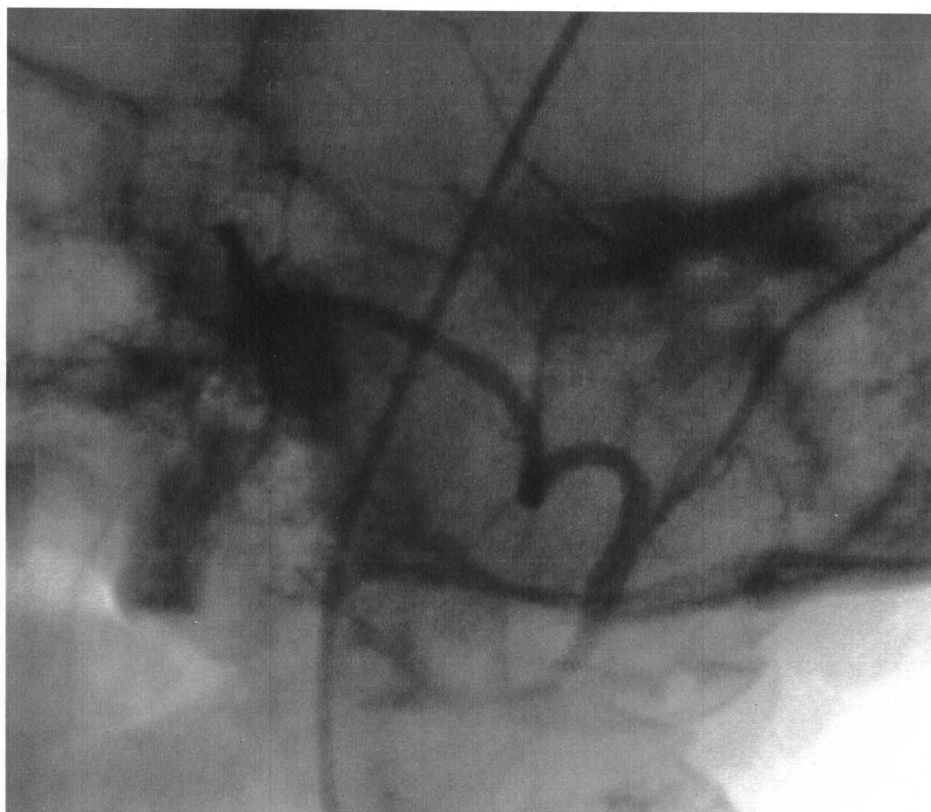


Fig. 3.

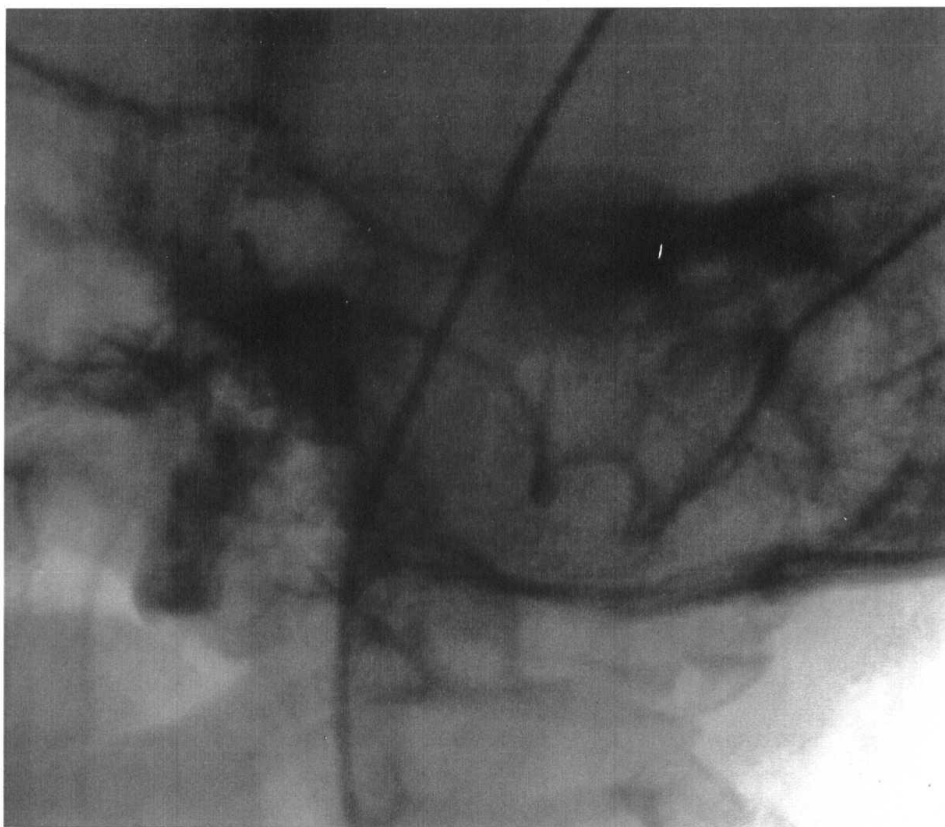


Fig. 4.

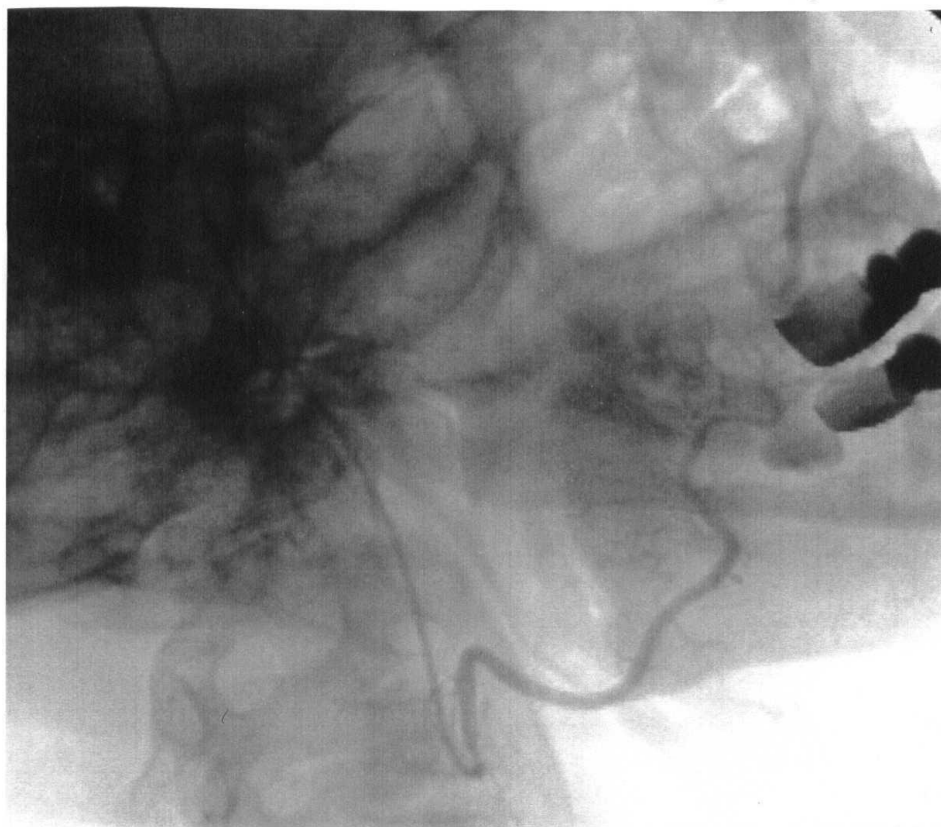


Fig. 5.

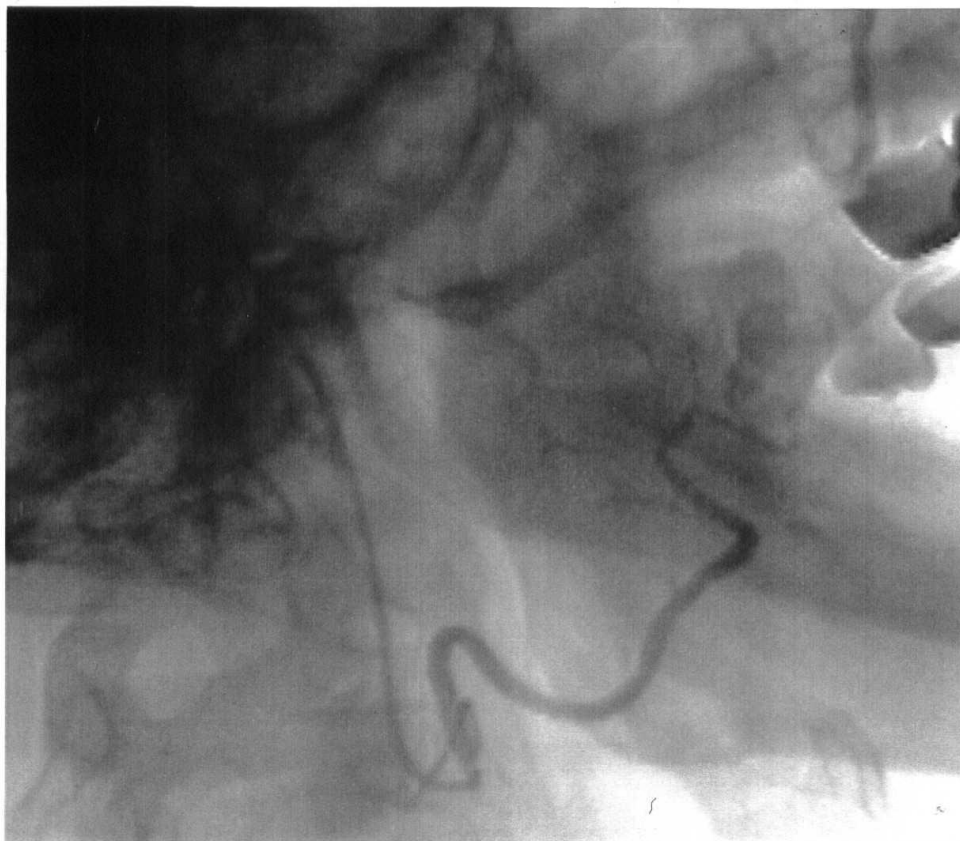


Fig. 6.

