



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84618 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/282 (2008.01)
A61K 31/675
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ РАК ЯЄЧНИКА

1

(21) а200613848
(22) 26.12.2006
(24) 10.11.2008
(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 р.
(72) СВИНЦІЙСЬКИЙ ВАЛЕНТИН СТАНІСЛАВОВИЧ,
UA, ВОРОБІЙОВА ЛЮСЯ ІВАНІВНА, UA
(73) ДУ "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ", UA
(56) Alberts DS. et al.: Intraperitoneal cisplatin plus
intravenous cyclophosphamide versus intravenous
cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage
III ovarian cancer. N Engl J Med. 1996 Dec
26;335(26):1950-5
Е.Г.Новикова, И.А.Коренева: Неоадьювантная
химиотерапия при злокачественных опухолях яич-

2

ников: "за" и "против", Актуальные вопросы клини-
ческой онкологии, т.5 №1, 2003

(57) Спосіб лікування хворих на розповсюджений
рак яєчника, що передбачає хірургічне видалення
пухлини та стандартну хіміотерапію, який **відріз-**
няється тим, що за 5 тижнів до хірургічного втру-
чання 2-ма циклами з інтервалом в 3 тижні в чере-
вну порожнину через імплантований мікроіригатор
вводять 100мг/м² цисплатини та внутрішньовенно
- 800мг/м² циклофосфану, а через 7 днів після
операції проводять 2 цикли тієї самої комбінованої
хіміотерапії.

Заявка відноситься до галузі медицини, зокрема, до онкології, і може використовуватись при лікуванні хворих на розповсюджений рак яєчника.

Рак яєчників розглядається багатьма провідними онкогінекологами як хронічна хвороба, лікування якої є тривалим і індивідуальним [1]. Ці пацієнти представляють найважчий контингент хворих, оскільки на момент встановлення діагнозу у більшості з них є асцит, плеврит, поширений пухлинний процес з масивною дисемінацією, імуносупресією і пухлинною інтоксикацією, що погіршують загальний статус і якість життя хворих [2].

Стандартним лікуванням хворих на розповсюджений рак яєчника є комбінація хірургічного і хіміотерапевтичного компонентів. Багатьма онкогінекологами на першому етапі проводиться хірургічне втручання, на другому - хіміотерапія [3].

За прототип нами обрано метод лікування хворих на розповсюджений рак яєчника [Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных //СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. - 336с], за яким хворим з III-IV стадією раку яєчника (розповсюджений рак) виконується циторедуктивна операція різного типу, після якої вводиться вну-

трішньовенно цисплатин 100мг/м² + циклофосфан 800мг/м², 6 циклів з інтервалом в 21 день.

Позитивним в прототипі є те, що зменшується маса пухлини, збільшується ефективність післяопераційної хіміотерапії, знижується імуносупресія і пухлинна інтоксикація.

Недоліком даного способу є те, що внутрішньовенний шлях введення хіміопрепаратів не дозволяє досягти їх високих концентрацій в осередках пухлинного ураження. Через розповсюдження пухлинного процесу і важкий стан хворих хірургічні втручання на першому етапі лікування виконуються в недостатньому обсязі, збільшується частота інтра- та післяопераційних ускладнень.

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб лікування хворих на розповсюджений рак яєчника шляхом передопераційного (неоадьювантного) та післяопераційного (адьювантного) комбінованого (внутрішньовенного та одночасно - ендобабдомінального) введення цитостатиків, що дає можливість досягти значно вищої концентрації (в десятки разів) цитостатиків на поверхні і в судинній мережі первинної пухлини та її метастазів та редукції пухлини із зменшенням системного токсичного ефекту.

(13) C2

(11) 84618

(19) UA

Поставлена задача вирішується таким чином.

Хворим перед операцією проводять парацентез і евакуюють асцитичну рідину із черевної порожнини. Через троакар, або голку діаметром 3-4мм в черевну порожнину імплантують підключичний катер (мікроіригатор) для проведення ендоабдомінальної хіміотерапії. Після цитологічного дослідження асцитичної рідини і встановлення діагнозу, в черевну порожнину через імплантований катетер вводять 100мг/м^2 цисплатину і одночасно внутрішньовенно - 800мг/м^2 циклофосфану 2 циклами з інтервалом 3 тижні.

Через 14 днів після закінчення хіміотерапії виконують хірургічне втручання в обсязі пангістеректомії з пухлинами яєчника, оментектомії. В черевну порожнину імплантують мікроіригатор для проведення ендоабдомінальної хіміотерапії.

Через 7 днів після операції 2 цикли з інтервалом в 3 тижні в черевну порожнину через імплантований мікроіригатор вводять 100мг/м^2 цисплатину та одночасно внутрішньовенно 800мг/м^2 циклофосфану.

Після проведення 2-х циклів комбінованої ад'ювантної хіміотерапії видаляють мікроіригатор; хіміопрепарати (цисплатин - 100мг/м^2 , циклофосфан - 800мг/м^2) вводять внутрішньовенно 4 циклами з інтервалом в 3 тижні.

Проведення передопераційної неоад'ювантної комбінованої хіміотерапії, значно знижує темпи накопичення асциту і плевриту, збільшує резектабельність пухлини за рахунок її редукції, дозволяє частіше виконати оптимальні хірургічні втручання у хворих на розповсюджений рак яєчника.

Досягнення вищих концентрацій цитостатиків в пухлині при сполученні внутрішньовенного та ендоабдомінального введення препаратів, сприяють підвищенню аблястичності хірургічного втручання. За ступенем елімінації пухлинних осередків визначають індивідуальну чутливість пухлини до цитостатиків.

Післяопераційне ад'ювантне комбіноване введення хіміопрепаратів дозволяє досягти їх високих концентрацій в черевній порожнині, що деструктивно впливає на мікроскопічні залишки осередків пухлини на серозних покривах органів черевної порожнини.

Переконливими прикладами ефективності запропонованого способу є витяги із історій хвороб 2 хворих.

I. Історія хвороби №4449 від 01.08.1996р. хворої Г., 47 років.

Поступила в відділення онкогінекології Інституту онкології АМН України 01.08.1996 року з діагнозом рак яєчника IV стадії. Асцит.

02.08.1996 року виконали парацентез, евакуювали з черевної порожнини 4 л геморагічного асциту. Після парацентезу і евакуації асцитичної рідини з черевної порожнини, через голку з діаметром 4мм в черевну порожнину порожнину імплантовали підключичний катер. Після цитологічного дослідження асцитичної рідини і встановлення діагнозу: заключення №2704 від 5.08.1996р.: кров, елементи низькодиференційованого раку яєчника, в черевну порожнину ввели цисплатин 100мг/м^2 ,

внутрішньовенно циклофосфан 800мг/м^2 2 цикли з інтервалом в 3 тижні.

10.09.1996р. виконана операція: пангістеректомія, резекція сальника. Під час операції спостерігався значний лікувальний патоморфоз пухлин під впливом проведеної комбінованої хіміотерапії. ПГЗ№ 14231-40/96 від 17.09.1996р.: низькодиференційований рак яєчника, канцероматоз сальника.

Через 7 днів після операції 2 цикли з інтервалом в 3 тижні в черевну порожнину через імплантований мікроіригатор вводиться 100мг/м^2 цисплатину та одномоментно внутрішньовенно 800мг/м^2 циклофосфану.

Після проведення 2-х циклів комбінованої ад'ювантної хіміотерапії видалили мікроіригатор; хіміопрепарати (цисплатин - 100мг/м^2 , циклофосфан - 800мг/м^2) вводили внутрішньовенно 4 циклами з інтервалом в 3 тижні. Хвора спостерігалась з IV стадією раку яєчника більше 10 років.

II. Історія хвороби №334 від 17.01.2000. хворої С, 79 років

17.01.2000. в Інституті онкології з приводу діагнозурак яєчника III стадії. Асцит.

17.01.2000. виконали парацентез, евакуювали з черевної порожнини 4 л геморагічного асциту. Після парацентезу і евакуації асцитичної рідини з черевної порожнини, через голку з діаметром 4мм в черевну порожнину порожнину імплантовали підключичний катер. Після цитологічного дослідження асцитичної рідини і встановлення діагнозу: заключення №2704 від 5.08.1996р.: кров, елементи низькодиференційованого раку яєчника, в черевну порожнину ввели цисплатин 100мг/м^2 , внутрішньовенно циклофосфан 800мг/м^2 2 цикли з інтервалом в 3 тижні. ПГЗ№3445-51/2000 від 23.03.2000р.: низькодиференційований рак яєчника, канцероматоз сальника.

Через 7 днів після операції 2 цикли з інтервалом в 3 тижні в черевну порожнину через імплантований мікроіригатор вводиться 100мг/м^2 цисплатину та одномоментно внутрішньовенно 800мг/м^2 циклофосфану.

Після проведення 2-х циклів комбінованої ад'ювантної хіміотерапії видалили мікроіригатор; хіміопрепарати (цисплатин - 100мг/м^2 , циклофосфан - 800мг/м^2) вводили внутрішньовенно 4 циклами з інтервалом в 3 тижні.

Хвора спостерігалась з III стадією раку яєчника більше 5 років.

Клінічна апробація способу лікування хворих на розповсюджений рак яєчника проведена у відділенні онкогінекології Інституту онкології АМН України. В дослідження було включено 97 хворих. Пацієнтки були розділені на 4 групи:

- перша - 20 хворих, яким в комплексному лікуванні не використовувалась передопераційна хіміотерапія;

- друга - 22 пацієнтки, лікування яких починалося з внутрішньовенної хіміотерапії за схемою: цисплатин 100мг/м^2 + циклофосфан 800мг/м^2 2 цикли з інтервалом 3 тижні, після операції застосовувалась післяопераційна хіміотерапія по тій же схемі;

- третя - 25 пацієнток, лікування яких починалося з ендободмінальної хіміотерапії за схемою: цисплатин 100мг/м^2 + циклофосфан 800мг/м^2 2 цикли з інтервалом 3 тижні, після операції застосовувалася післяопераційна хіміотерапія по тій же схемі;

- четверта - 30 пацієнток, лікування яких починалося з комбінованої хіміотерапії: в черевну порожнину вводиться цисплатин 100мг/м^2 , внутрішньовенно циклофосфан 800мг/м^2 2 цикли з інтервалом 3 тижні, після чого виконувалось хірургічне втручання, через 7 днів після операції 2 цикли з інтервалом 3 тижні в черевну порожнину через імплантований мікроіригатор вводиться 100мг/м^2 цисплатину та одномоментно внутрішньовенно 800мг/м^2 циклофосфану, після проведення 2-х циклів комбінованої ад'ювантної хіміотерапії видаляється мікроіригатор; хіміопрепарати (цисплатин - 100мг/м^2 , циклофосфан - 800мг/м^2) вводяться внутрішньовенно 4 циклами з інтервалом в 3 тижні.

За віком, загальним станом, гістологічній структурі і ступеню диференціювання пухлин групи були тожні.

Всім 97 хворим включених в дослідження було виконане хірургічне втручання в обсязі пангістеректомії, резекції сальника.

Основним чинником, що впливає на результати лікування і виживаність хворих, є розмір резидуальної пухлини. Відповідно до цього всі пацієнтки були розділені на 3 підгрупи: з оптимальними, субоптимальними і неоптимально виконаними операціями.

Аналіз результатів хірургічного компонента в лікуванні хворих на розповсюджений рак яєчника встановив, що частіше виконувались оптимальні і субоптимальні втручання в групі з неoad'ювантною комбінованою терапією (85,3%), тоді як в других групах цей показник був достовірно нижчим і склав 27,7%, 32,8%, 57,6% в 1-й, 2-й та 3-й групах відповідно. При цьому хірургічних втручань без залишкової пухлини в більшому числі випадків вдалося добитися саме в групі з комбінованою передопераційною терапією (61,8%).

В аналізі ефективності передопераційного лікування значну роль відіграє визначення ступеня лікарського патоморфозу, який встановлювався шляхом порівняння морфологічного матеріалу до початку лікування і після циторедуктивної операції. Одержані дані представлені в табл. 1.

Табл. 1

Морфометрична оцінка ефективності неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на розповсюджений рак яєчника

Методика неoad'ювантної хіміотерапії	Кількість хворих	Дольовий вміст резидуальної пухлинної паренхіми (%)	P- коефіцієнт достовірності
Контроль (без неoad'ювантної хіміотерапії)	20	46,5±9,7	$P_{1-2}>0,05$
Внутрішньовенна	22	37,8±7,7	$P_{1-3}<0,05$
Ендободмінальна	25	27,1±6,9	$P_{2-3}<0,05$
Комбінована	30	17,1±6,4	$P_{3-4}<0,05$

Дані таблиці свідчать про статистично вірогідний ефект неoad'ювантної терапії хворих на рак яєчника при комбінованому введенні цитостатиків.

Показники 3-річної безрецидивної виживаності при використанні комбінованої передопераційної

терапії в 2 рази вищі за показники контрольної групи і значно кращі показників в інших групах, (табл. 2).

Табл. 2

Показники виживаності хворих на рак яєчника в залежності від способу неoad'ювантної хіміотерапії

Показники безрецидивної виживаності (місяці)	Контрольна група	Неoad'ювантна внутрішньовенна ХТ	Неoad'ювантної ендободмінальна ХТ	Неoad'ювантної комбінована ХТ
12	42,1±3,6	50,7±3,4	68,3±3,7	80,1±3,4
24	30,5±5,7	42,5±4,7	57,8±4,5	67,5±5,7
36	10,2±5,4	15,2±5,4	26,7±5,6	41,2±5,4

Джерела інформації:

1. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы //Практическая онкология. - 2000. - № 4. - С. 25-31.

2. Опухоли яичников (клиника, диагностика, лечение. /Под ред. И.В. Поддубной. - М.ООО «Клевер Принт», 2004. - 84с.

3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., - М.: Практическая медицина, 2005. - 705с.

4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных //СПб: ООО«Издательство ФОЛИАНТ», 2004. - 336с. (прототип).