

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2591612

**СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМАТОГЕННОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ
РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

Патентообладатель(ли): *федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015127610

Приоритет изобретения **08 июля 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **22 июня 2016 г.**

Срок действия патента истекает **08 июля 2035 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев





(51) МПК
A61B 17/42 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015127610/14, 08.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 08.07.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.07.2015

(45) Опубликовано: 20.07.2016 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: NAGATA Y., et al. Clinical results of transcatheter arterial infusion for uterine cervical cancer. Am. J Clin. Oncol. - 1999, 22(1), P. 97-102.). RU 2405544 C1, 10.12.2010. RU 2185858 C1, 27.07.2002. UA 46609 U, 18.09.2001.

МЕНЬШЕНИНА А.П. и др. Сравнительная оценка различных модификаций предоперационной полихимиотерапии у больных (см. прод.)

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63,
 РНИОИ, научно-аналитический отдел,
 Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Моисеенко Татьяна Ивановна (RU),
 Меньшенина Анна Петровна (RU),
 Франциянц Елена Михайловна (RU),
 Непомнящая Евгения Марковна (RU),
 Назарлиева Нелли Альбертовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии. Сочетают хирургический метод лечения с интраоперационной внутриартериальной химиотерапией. При этом во время выполнения хирургического вмешательства по типу River III на этапе пересечения воронко-тазовых и круглых маточных связок с двух сторон раскрывают брюшинное пространство подвздошных областей. Обнажают и берут на лигатуры внутренние подвздошные артерии. С двух сторон внутренние подвздошные артерии перевязывают ниже места отхождения от общей подвздошной артерии двумя лигатурами и одновременно в оба дистальных отрезка перевязанных сосудов, взятых на дополнительные лигатуры, болусно

медленно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза вводят по 25 мг цисплатина. После извлечения игл провизорные лигатуры завязывают для предотвращения обратного тока крови из артерий. Экспозиция транспортного цитостатика составляет 20 минут, далее хирургическое вмешательство выполняют по общепринятому плану. Способ позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости, предотвратить гематогенное метастазирование опухоли во время хирургического вмешательства, уменьшить количество локорегионарных рецидивов заболевания, снизить частоту развития побочных токсических реакций химиотерапии, не увеличивая при этом количество периоперационных

осложнений. 1 пр.

(56) (продолжение):

местно-распространенным раком шейки матки. **Фундаментальные Исследования**, 2015, N 1, С.1629-1633. DUENAS-GONZALEZ A et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. *Ann Oncol.* 2003 Aug, 14(8), P. 1278-1284..

R U 2 5 9 1 6 1 2 C 1

R U 2 5 9 1 6 1 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61B 17/42 (2006.01)*A61K 31/282* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015127610/14, 08.07.2015

(24) Effective date for property rights:
08.07.2015

Priority:

(22) Date of filing: 08.07.2015

(45) Date of publication: 20.07.2016 Bull. № 20

Mail address:

344037, g. Rostov-na-Donu, 14-ja linija, 63, RNIOL,
nauchno-analiticheskij otdel, Ishoninoj O.G.

(72) Inventor(s):

Moiseenko Tatyana Ivanovna (RU),
Menshenina Anna Petrovna (RU),
Frantsiyants Elena Mikhajlovna (RU),
Nepomnyashshaya Evgeniya Markovna (RU),
Nazarlieva Nelli Albertovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie "Rostovskij nauchno-
issledovatel'skij onkologicheskij institut"
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
Federatsii (RU)(54) **METHOD FOR PREVENTION OF HAEMATOGENOUS METASTASIS IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: combined surgical method of treating with intraoperative intra-arterial chemotherapy. During surgical intervention Piver type III at stage of crossing infundibular-pelvic and round uterine ligaments on both sides, retroperitoneal space iliac regions are opened. Exposing and taking on inner iliac artery ligature. On both sides of inner iliac artery is ligated below origin of common iliac artery two ligatures and simultaneously in both distal sections of tied vessels, taken on additional ligatures, bolus slowly with underlying excessive hydration and forced diuresis 25

mg of cisplatin is introduced. After removal of needles provisional ligatures are fastened to prevent reverse blood flow from arteries. Exposure of transport cytostatic is 20 minutes, then surgical intervention is performed at common plan.

EFFECT: method improves general and free survival, prevents haematogenous metastasis tumour during a surgical intervention, reduces number of loco-regional recurrences, reduces rate of developing side toxic responses chemotherapy without increasing number of perioperative complications.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к онкологии, и может быть использовано в гинекологии при проведении комбинированного лечения у больных местно-распространенным раком шейки матки T_{2a-b}N₀₋₁M₀ стадий.

В настоящее время рак шейки матки (РШМ), несмотря на разрабатываемые и внедряемые скрининговые программы, во многих странах мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов (см. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю., Чазова Н.Л., Ивашина С.В., Алимардонов Д.Б. Комплексная оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIA-IIВ стадий) // Вопросы онкологии. - 2009 - Т.5 - №4. - С. 463-470; см. Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. - СПб: ООО ИПП «Ладога». - 2012. - 128 с.; см. Katki H.A., Wentzensen N. How might HPV testing be integrated into cervical screening? // Lancet Oncol. - 2012. - Vol. 13. - №1. - P. 8-10; см. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчеева А.Ф., Красильников И.А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // Вопросы онкологии. - 2014 - Т. 60 - №3. - С. 288-297).

Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой (более 48%) запущенных стадий прослеживается в возрасте от 25 до 49 лет (см. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герена» Минздрава России. - 2014. - С. 258; см. Коротких Н.В. Сочетанная лучевая терапия распространенных форм рака шейки матки в условиях химической полирадиомодификации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005; см. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки России // Рос. онкол. журн. - 2003. - №.5. - С. 36-38; см. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2003 г. - М., 2004. - 196 с.).

Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение именно этой категории больных, так как регионарное распространение опухоли ведет к быстрому лимфогенному и гематогенному метастазированию. Это обусловлено тем, что размеры опухоли более 4 см в диаметре ассоциируются с потенциальным риском возникновения рецидивов и часто требуют проведения химиолучевого лечения после неэффективной неoadъювантной химиотерапии (ХТ) или после радикальной операции с неблагоприятными морфологическими критериями в удаленной опухоли (см. Monk B.J., Huang H.Q., Cella D., Long H.J. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 23. - P. 4617-4625.; см. Peters W.A. III, Liu P.Y., Barrett R.J. Jr. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18. - P. 1606-1613; см. Rotman M., Sedlis A., Piedmonte M.R. et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a Gynecologic Oncology Group study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. P. 169-176; см. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study // Gynecol. Oncol. - 1999. - Vol. 73. - P. 177-183).

Во многих онкологических учреждениях нашей страны, к сожалению, до настоящего момента остаются дискуссионными вопросы о целесообразности применения

неoadъювантной и адъювантной химиотерапии РШМ.

Большинство публикаций и рандомизированных исследований посвящено изучению эффективности химиолучевого лечения местно-распространенных форм рака шейки матки, исключающего выполнение хирургического этапа лечения. Девятченко Т.Ф. и соавт. показали, что рецидивы заболевания локализуются в параметральной и околоматочной клетчатке в 36,2% случаев, в области первичной опухоли у 23% пациентов, в 21,4% - отдаленное органное метастазирование, 8,7% в арегионарные лимфоузлы (см. Умарова С.Г. Изучение процессов генерализации рака шейки матки после проведенного лечения с использованием математических методов исследования по ЭВМ. // Автореф. дис. канд. мед. наук. - Ташкент. - 1992). Значительная частота возникновения рецидивов заболевания в параметральных и регионарных лимфоузлах является следствием относительной радиорезистентности метастатических клеток рака, находящихся в регионарных лимфоузлах и имеющих меньшую митотическую активность при меньшем количестве ДНК (см. Львова Е.В. Подкапсульный тест в оценке реакции солидных опухолей человека на облучение // Тез. докл. научн. конф. молодых ученых России, посвященный 50-летию РАМН. - 1994. - С. 326-327; см. Бохман Я.В., Вишневецкий А.С., Максимов С.Я. и соавт. Петербургская школа онкогинекологии: некоторые итоги и перспективы. // Вопросы онкологии. - 1997. - Т. 43 N 1. - С. 39-46; Kerber R.S., Kobayashi Hiroak, Graham Ch.M. Intrinsc or agguired drug resistance and metastasis: are they linked phenotypes // J. Cell. Biochem. - 1994. - Vol. 56. - N 1. - P. 37-47).

Возобновление роста первичной опухоли обеспечивается усилением митотической активности клеток в оставшихся клоногенных популяциях клеток (см. Leibel S.A., Ling C.C., Kutcher G.J., et. al. The biological basic for conformai three-dimensional radiation therapy. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1991. - Vol. 21. - №3. - P. 805-811), развивающихся в условиях иммунологической несостоятельности ткани регионарных лимфоузлов и организма в целом (см. Цыплаков Д.Э. Содержание антителообразующих клеток в регионарных лимфоузлах, как прогностический критерий при раке. // Материалы республиканской научно-практической конференции. «Новые методы диагностики и лечения». - Набережные челны. - Казань. - 1995. - С. 333-334.). Опасность распространения опухолевых клеток увеличивается с глубиной инвазии опухоли, сопровождающейся разрушением лимфатических и кровеносных сосудов (см. Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей. // Руководство для врачей. - Москва. - 1996).

Использование внутриартериальной неoadъювантной химиотерапии позволяет удалить опухоль у 83,6-93,5% больных (см. Duenaz-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez-Enciso A. et al. Ann Oncol 2003; 14: 8: 1278-1284), хотя выполняется крайне редко в связи с техническими сложностями катетеризации внутренней подвздошной или внутренней подчревной артерий.

Известен комплексный метод лечения больных местно-распространенным раком шейки матки, включающий проведение неoadъювантной химиотерапии с химиоэмболизацией маточных артерий цисплатином и гемцитабином. Радикальность хирургического вмешательства после проведения указанного способа составляет 92,9%, однако токсические осложнения возникают в 21,4% случаях, а развитие постэмболического синдрома отмечено у 65,4% женщин (см. Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и соавт. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. - Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - Т. 1. - 2012. - С. 15-19.)

Sugiyama T. и соавт. 28 пациенткам с IIIb стадией во внутренние подвздошные артерии

с двух сторон вводили цисплатин и пепломицин, проводили 2 курса с интервалом в 21 день (см. Sugiyama T., Nishida T., Muraoka Y., et al. Radical surgery after neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in stage IIIb squamous cell carcinoma of the cervix. // Int. Surg. - 1999. - №84 (1). - P. 67-73). Полный ответ достигнут в 7,1% случаев, частичный - в 60,7%, стабилизация была достигнута в 32,1% случаев. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, составила 81,3%. При этом необходимо отметить, что проведение 2 курсов внутриартериальной химиотерапии приводило к увеличению числа осложнений, связанных с необходимостью повторной катетеризации внутренних подвздошных артерий.

10 Nagata Y. и соавт. показали высокую резектабельность опухоли шейки матки после внутриартериального введения цисплатина, доксорубицина, митомицина и 5ФУ (см. Nagata Y., Okajima K., Kokubo M., et. al. Clinical results of transcatheter arterial infusion for uterine cervical cancer. // Am. J Clin. Oncol. - 1999. - №22(1). - P. 97-102). Полный терапевтический патоморфоз был выявлен в 19% случаев, показана высокая 5-летняя выживаемость у прооперированных пациентов: при I, II и III стадиях была 100%, 71,5%, 15 66,3% соответственно. Однако, комбинация химиопрепаратов, включающая 4 цитостатических средства, приводила к увеличению побочных токсических эффектов и ухудшению качества жизни больных.

Техническим результатом настоящего изобретения является профилактика гематогенного метастазирования опухоли шейки матки во время выполнения хирургического этапа лечения, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным раком шейки матки T_{2a-b}N₀₋₁M₀ стадий на фоне снижения общих побочных реакций организма.

Указанный технический результат достигается тем, что больным местно-распространенным раком шейки матки T_{2a-b}N₀₋₁M₀ стадиями проводят интраоперационную внутриартериальную химиотерапию. Хирургическое лечение предусматривает выполнение операции River III. На этапе пересечения воронко-тазовых и круглых маточных связок с двух сторон раскрывается забрюшинное пространство подвздошных областей, выполняется ревизия, обнажаются и берутся на лигатуры внутренние подвздошные артерии. С двух сторон внутренние подвздошные артерии перевязываются ниже места отхождения от общей подвздошной артерии двумя лигатурами и одновременно в оба дистальных отрезка перевязанных сосудов, взятых на дополнительные лигатуры, болюсно медленно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза вводится по 25 мг цисплатина. После извлечения игл провизорные лигатуры завязываются для предотвращения обратного тока крови из артерий. Экспозиция транспортного цитостатика составляет 20 минут, что соответствует полному распределению препарата в матке, верхней трети влагалища и возврату через венозное русло в общий кровоток. Далее хирургическое вмешательство выполняется по общепринятому плану.

40 Изобретение является новым, так как оно неизвестно из уровня в области медицины в области онкогинекологии при комбинированном лечении больных раком шейки матки T_{2a-b}N₀₋₁M₀ стадий.

Новизна изобретения заключается в том, что больной интраоперационно проводят внутриартериальную химиотерапию в качестве превентивного и одновременно 45 лечебного воздействия на весь комплекс первичной опухоли и зон регионарного распространения на тазовые лимфоузлы у больных с местно-распространенными формами рака шейки матки, повышающего эффективность комбинированного лечения

за счет подведения цитостатика непосредственно к тканям первичной опухоли и зонам локорегионарного метастазирования, предотвращающего гематогенное распространение опухолевых клеток во время хирургического вмешательства, уменьшающего количество рецидивов заболевания.

5 Изобретение «Способ профилактики гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки» является промышленно применимым, так как может быть использовано в здравоохранении, медицинских учреждениях онкологического профиля, онкодиспансерах, научно-исследовательских институтах, онкологических центрах.

10 Способ профилактики гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки выполняется следующим образом.

Во время выполнения хирургического вмешательства по типу River III проводят внутриартериальную химиотерапию. Для этого на этапе пересечения воронко-тазовых и круглых маточных связок с двух сторон раскрывается забрюшинное пространство подвздошных областей, выполняется ревизия, обнажаются и берутся на лигатуры внутренние подвздошные артерии; с двух сторон внутренние подвздошные артерии перевязываются ниже места отхождения от общей подвздошной артерии двумя лигатурами и одновременно в оба дистальных отрезка перевязанных сосудов, взятых на дополнительные лигатуры, болюсно медленно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза вводится по 25 мг цисплатина. После извлечения игл провизорные лигатуры завязываются для предотвращения обратного тока крови из артерий. Экспозиция транспортного цитостатика составляет 20 минут, что соответствует полному распределению препарата в матке, верхней трети влагалища и возврату через венозное русло в общий кровоток. Далее хирургическое вмешательство выполняется по общепринятому плану.

Интраоперационное внутриартериальное введение химиопрепаратов может улучшать показатели общей и безрецидивной выживаемости за счет проникновения химиопрепарата непосредственно к тканям первичной опухоли и зонам регионарного метастазирования, предотвращать гематогенное метастазирование опухоли во время хирургического вмешательства, уменьшать количество локорегионарных рецидивов заболевания, снижать частоту развития побочных токсических реакций химиотерапии, при этом не увеличивать количество периоперационных осложнений, не требовать специально оборудованной рентгенооперационной, не увеличивать лучевую нагрузку на организм больной и медицинского персонала.

35 Приводим пример конкретного выполнения «Способа профилактики гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки» на больной.

Больная Д., 1978 г.р., поступила в отделение гинекологии РНИОИ 01.07.2014 г. с жалобами на дискомфорт внизу живота, обильные гнойные выделения из влагалища.

Анамнез заболевания: в январе 2014 г. роды через естественные родовые пути. В марте 2014 г. появились контактные кровомазания из влагалища, перешедшие в спонтанные постоянные кровянистые выделения. Самостоятельно обратилась в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ. Осмотрена онкогинекологом. Взята биопсия шейки матки: гистологическое исследование: №35236-237/14; пласты плоскоклеточной карциномы, с ороговением, высокодифференцированной, без подлежащей ткани. С диагнозом: рак шейки матки T_{2b}N_xM₀ гр 2, влагалищно-параметральный вариант, экзофитная форма - госпитализирована в отделение онкогинекологии для неoadьювантной химиотерапии.

В мае и июне 2014 г. проведено два курса полихимиотерапии в неoadьювантном режиме платиносодержащими препаратами и блеомицетином. Через 3 недели после проведения второго курса неoadьювантной полихимиотерапии констатирована частичная регрессия опухоли шейки матки: параметральные пространства и влагалищные своды освободились от опухолевой инфильтрации, опухоль шейки матки уменьшилась более чем на 75% массы: со 180 см³ до 28 см³.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы бледно-розового цвета, сухие. Рост = 160 см, вес = 60 кг. Отеков нет. Варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей не выявлено. Молочные железы без патологических образований. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 68 в мин, ритмичный. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧДД 16 в минуту, одышки нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, желчный пузырь не пальпируется, селезенка не пальпируется. Стул оформлен, 1 раз в сутки. Диурез адекватный, мочеиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы без патологии. В зеркалах: шейка матки практически полностью эпителизирована, цилиндрической формы, контактно и спонтанно не кровоточит, на 5 часах эрозированный участок около 5 мм в диаметре (в динамике значительное уменьшение опухоли в размерах, эпителизация эктоцервикса). Тело матки незначительно увеличено, обычной консистенции, относительно подвижное, придатки не увеличены, параметрии свободны, левый боковой и передний своды освободились от опухоли.

Status genitalis: наружные половые органы без патологии. В зеркалах: шейка матки практически полностью эпителизирована, цилиндрической формы, контактно и спонтанно не кровоточит, на 5 часах эрозированный участок около 5 мм в диаметре (в динамике значительное уменьшение опухоли в размерах, эпителизация эктоцервикса). Тело матки незначительно увеличено, обычной консистенции, относительно подвижное, придатки не увеличены, параметрии свободны, своды освободились от опухоли.

Лабораторные данные:

1. Общий анализ крови от 02.07.2014: гемоглобин - 112 г/л; эритроциты - $4,2 \cdot 10^{12}$ /л; ЦП=0,81; лейкоциты - $6,0 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты - $209 \cdot 10^9$; СОЭ - 27 мм/час; п/яд - 10%; с/яд - 63%, моноциты - 4%; эозинофилы 2%, лимфоциты - 21%.

2. Биохимический анализ крови от 02.07.2014: глюкоза - 5,58 ммоль/л; общий белок - 58 г/л; билирубин общий - 8,5 ммоль/л; АЛТ 12,8 МЕ/л; АСТ 13,3 МЕ/л; амилаза крови 95,5 Ед/л; СРБ 1,47 мг/мл, мочевины 2,81 ммоль/л. 3, креатинин 85 мкмоль/л. УЗИ органов брюшной полости и малого таза от 30.06.2014: Структура миометрия шейки матки изменена, с нижнем и среднем сегментах гипоехогенное объемное узловое строения новообразование. Размеры очага поражения 3,7×3,44×2 см, объем 27,47. Васкуляризация шейки матки: Параметры МАС в нисходящих ветвях маточных артерий справа и слева до 35-40 см/с. Васкуляризация очага поражения: качественная-гипоинтенсивный кровоток, параметры внутриопухолевого кровотока МАС от 12 до 35 см/с, УЗ-статус органов брюшной полости, забрюшинного пространства - без динамики, увеличение забрюшинных лимфоузлов сонографически не обнаружено, эхографические признаки метастатического поражения тазовых лимфоузлах справа.

Заключение: опухоль шейки матки, выраженная положительная динамика, состояние после неoadьювантной полихимиотерапии (значительное уменьшение объема шейки матки и опухолевого субстрата, снижение параметров МАС в нисходящих ветвях маточных артерий и внутриопухолевого кровотока), мтс поражение тазовых лимфоузлов

справа.

После проведенного обследования выставлен диагноз: рак шейки матки T_{2b}N_xM₀ гр 2, влагалищно-параметральный вариант, экзофитная форма, состояние после 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии, частичная регрессия опухоли.

Учитывая первичный нерезектабельный статус опухолевого поражения, а также факторы, отягощающие прогноз заболевания (рак шейки матки развивался на фоне беременности, роды через пораженную опухолью шейку матки), консилиумом отделения онкогинекологии рекомендовано интраоперационно внутриартериально ввести химиопрепарат «цисплатин» по 25 мг в каждую внутреннюю подвздошную артерию, на что получено согласие больной и одобрение этического комитета РНИОИ.

03.07.2014 выполнено хирургическое лечение по типу River III. На этапе пересечения воронко-тазовых и круглых маточных связок с двух сторон раскрыто забрюшинное пространство подвздошных областей, выполнена ревизия, обнажены и взяты на лигатуры внутренние подвздошные артерии; с двух сторон внутренние подвздошные артерии перевязаны ниже места отхождения от общей подвздошной артерии двумя лигатурами и одновременно в оба дистальных отрезка перевязанных сосудов, взятых на дополнительные лигатуры, болюсно медленно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза введено по 25 мг цисплатина. После извлечения игл провизорные лигатуры завязаны для предотвращения обратного тока крови из артерий. Экспозиция транспортного цитостатика составила 20 минут, после чего операция была продолжена в типичном режиме. Длительность операции составила 140 минут. Интраоперационная кровопотеря - 360 мл.

Введение химиопрепаратов больная перенесла удовлетворительно. Гастроинтестинальной, гематологической, неврологической, кожной, нефрологической токсичности не отмечено. Заживление шва первичным натяжением. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Получен результат гистологического анализа: №51774-779/14: умереннодифференцированный рак с инвазией 4 мм; №51780-781: по линии резекции опухоли нет; железы эндометрия в фазе пролиферации; №51782-785/14: придатки обычного строения; №51786-789/14: в двух лимфоузлах справа (гипогастральном и obturatorном) метастазы плоскоклеточного рака; №51786-787, 790-794/14: в остальных лимфоузлах метастаза рака нет.

При биохимическом исследовании первичной опухоли шейки матки, перифокальной зоны, здоровой ткани, а также ткани удаленных лимфатических узлов отмечено накопление цисплатина.

Выставлен послеоперационный диагноз: рак шейки матки pT_{2b}N₁M₀ гр 2, метастазы в тазовые лимфоузлы, влагалищно-параметральный вариант, экзофитная форма, состояние после 2-х курсов неoadьювантной химиотерапии, операции типа River III и интраоперационной внутриартериальной химиотерапии.

Лабораторные данные при выписке:

1. Общий анализ крови от 15.07.2014: гемоглобин - 109 г/л; эритроциты - $4,1 \cdot 10^{12}$ /л; ЦП=0,81; лейкоциты - $6,7 \cdot 10^9$ /л; тромбоциты - $229 \cdot 10^9$ /л; СОЭ - 34 мм/час; п/яд - 8%; с/яд - 65%, моноциты - 2%; эозинофилы 2%, лимфоциты - 23%.
2. Биохимический анализ крови от 15.07.2014: глюкоза - 5,3 ммоль/л; общий белок - 72 г/л; билирубин общий - 11,4 ммоль/л; АЛТ 12,1 МЕ/л; АСТ 13,5 МЕ/л; амилаза крови 92,2 Ед/л; СРБ 2,5 мг/мл, мочевины 3,3 ммоль/л, креатинин 72 мкмоль/л.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза от 14.07.2015: эхографически на месте

удаленных матки и придатков патологических образований нет, печень без очагов, забрюшинные лимфоузлы не увеличены, чашечно-лоханочный комплекс не расширен, в зоне удаленных тазовых лимфоузлов патологические образования не лоцируются.

14.07.2014 пациентка осмотрена сосудистым хирургом: патологии не выявлено.

5 15.07.2014 выписана из стационара под наблюдение онколога по месту жительства.

В адьювантном режиме проведена сочетанно-лучевая терапия на область малого таза в полном объеме.

При контрольной явке 01.07.2015 г. состояние больной удовлетворительное (по шкале Карновского 100 баллов), жалоб пациентка не предъявляет. Рост = 160 см, вес = 62 кг. Сознание ясное, кожные покровы бледно-розового цвета, сухие. Отеков нет. Варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей не выявлено. Лимфостаза нет. Молочные железы без особенностей. АД 110/70 мм рт.ст., пульс 72 в мин, ритмичный. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧДД 16 в минуту, одышки нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. 10
15 Печень не увеличена, желчный пузырь не пальпируется, селезенка не пальпируется. Стул оформлен, 1 раз в сутки. Диурез адекватный, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Status genitalis: наружные половые органы без патологии. В зеркалах: культя влагалища сформирована, полностью эпителизирована, гладкая, макроскопически без признаков рецидива. Мазки с рубца влагалища (ц/а №14832-14833: атипичные клетки не обнаружены). При бимануальном исследовании в полости малого таза патологические образования не определяются. 20

Данные СРКТ от 01.07.2015: в малом тазу патологические образования не лоцируются; забрюшинные лимфоузлы не увеличены; умеренные диффузные изменения печени, мочевыделительная система без особенностей. 25

После обследования выставлен диагноз: рак шейки матки $pT_{2b}N_1M_0$, метастазы в тазовые лимфоузлы, влагалищно-параметральный вариант, экзофитная форма, состояние после комплексного лечения, клиническая группа 3, что соответствует полному ответу по шкале RECIST. 30

Данным способом была проведена профилактика гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки 18 больным.

Технико-экономическая эффективность способа профилактики гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки заключается в том, что использование внутриартериальной интраоперационной химиотерапии позволяет улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости за счет проникновения химиопрепарата непосредственно к тканям первичной опухоли и зонам регионарного метастазирования, предотвратить гематогенное метастазирование опухоли во время хирургического вмешательства, 35
40 уменьшить количество локорегионарных рецидивов заболевания, снизить частоту развития побочных токсических реакций химиотерапии, не увеличивая при этом количества периоперационных осложнений, не требуя специально оборудованной рентгенооперационной, не сопровождаясь лучевой нагрузкой на организм больной и медицинского персонала. 45

Формула изобретения

Способ профилактики гематогенного метастазирования при хирургическом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки, включающий сочетание

хирургического метода лечения с интраоперационной внутриартериальной химиотерапией, отличающийся тем, что во время выполнения хирургического вмешательства по типу River III на этапе пересечения воронко-тазовых и круглых маточных связок с двух сторон раскрывают забрюшинное пространство подвздошных областей, обнажают и берут на лигатуры внутренние подвздошные артерии, с двух сторон внутренние подвздошные артерии перевязывают ниже места отхождения от общей подвздошной артерии двумя лигатурами и одновременно в оба дистальных отрезка перевязанных сосудов, взятых на дополнительные лигатуры, болюсно медленно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза вводят по 25 мг цисплатина, после извлечения игл провизорные лигатуры завязывают для предотвращения обратного тока крови из артерий, экспозиция транспортного цитостатика составляет 20 минут, далее хирургическое вмешательство выполняют по общепринятому плану.

15

20

25

30

35

40

45